Série A, N° 4002
N° d'ordre : 4853

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Françoise KHUONG-HUU née LAINÉ

1re *THÈSE.* — ALCALOIDES DU MALOUETIA BEQUAERTIANA E. WOODSON (APOCYNACÉES). ISOLEMENT ET DÉTERMINATION DES STRUCTURES.

2e *THÈSE.* — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 20 décembre 1962 devant la Commission d'examens.

MM. PREVOST *Président.*
JULIA M.
CADIOT } *Examinateurs.*

CHARTRES
IMPRIMERIE DURAND
9, RUE FULBERT, 9

1962

Série A, N° 4002
N° d'ordre : 4853

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Françoise KHUONG-HUU née LAINÉ

1re *THÈSE.* — ALCALOIDES DU MALOUETIA BEQUAERTIANA E. WOODSON (APOCYNACÉES). ISOLEMENT ET DÉTERMINATION DES STRUCTURES.

2e *THÈSE.* — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 20 décembre 1962 devant la Commission d'examens.

MM. PREVOST *Président.*
JULIA M.
CADIOT } *Examinateurs.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

CHARTRES
IMPRIMERIE DURAND
9, RUE FULBERT, 9

1962

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... H. ZAMANSKY.

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale (S.P.C.N.).
CHRETIEN	T	Chimie minérale.
DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie Végétale (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches Physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie Générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique Générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des Nombres
QUELET	T	Chimie Organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories Physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.
J. P. MATHIEU	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et Intégral.
CHOUARD	T	Physiologie Végétale.

Malavard	T	Aviation (Technique Aéoronautique).
Brelot	T	Calcul différentiel et intégral.
Normant	T	Synthèse organique générale.
Benard	T	Chimie Minérale.
Buvat	T	Botanique (E.N.S.).
Dugué	T	Statistiques Mathématiques.
Soulairac	T	Psychophysiologie.
Ulrich.....	T	Physiologie Végétale.
Marechal	T	Optique théorique et Appliquée.
Kirrmann	T	Théories Chimiques.
Chadefaud	T	Botanique.
Mlle Le Breton ..	T	Physiologie de la nutrition.
Salem	T	Mathématiques générales.
Lelong	T	Application de l'analyse à la géométrie.
Devillers	T	Anatomie et Histologie Comparée.
Ehresmann	T	Topologie Algébrique.
Françon	T	Physique (S.P.C.N.).
Glangeaud.....	T	Géographie phys. et Géologie dynamique.
Godement.....	T	Techn. Mathém. de la Physique.
Pisot	T	Tech. Mathém. de la Physique.
Roch	T	Géologie.
Schatzman	T	Astrophysique.
Termier	T	Paléontologie statigraphique.
Zamansky	T	Mathématiques Générales.
Lennuier	T	Physique (M.G.P.).
Rizet	T	Génétique (Orsay).
Routhier	T	Géologie appliquée.
Mme Tonnelat....	T	Physique Théorique.
Dixmier	T	Mathématiques (M.P.C.).
Souchay	T	Chimie générale.
Aigrain	T	Electrotechnique générale.
Brusset.....	T	Chimie systématique.
M. Levy	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme Chaix	T	Chimie biologique.
Mme Hurel-Py ...		Biologie Végétale (P.C.B.).
Piaux.....	T	Chimie (M.P.C.).
Brun	T	Mécan. théorique des fluides.
Lederer	T	Chimie biologique.
Mme Dubreil.....	T	Mathématiques (Agrégation).
Mme Lelong	T	Mathématiques (E.N.S.).
Bellair	T	Géologie (S.P.C.N.).
Cotte	T	Physique électricité.
Dubois J. E.....	T	Chimie organique.
Lamotte	T	Zoologie (E.N.S.).
Michel A.	T	Chimie Minérale (Orsay).
Olmer	T	Energétique générale.
Rouault	T	Electricité (Orsay)
Gauthier	T	Mécanique appliquée.
Barchewitz	T	Chimie Physique.
Brossel	T	Physique atomique.
Buser	T	Physiologie comparée.
Camus	T	Physiologie Végétale BMPV.
Castaing	T	Physique (Orsay).
Curien.....	T	Minéralogie et Cristallographie.
Moyse	T	Physiologie Végétale (Orsay).
Noirot.....	T	Évolution des Êtres Organiques.
Pannetier	T	Chimie générale (Orsay).
Possompes	T	Zoologie.
Pullmann	T	Chimie théorique.
Teillac	T	Physique Nucléaire et Radioactivité.
Tonnelat	T	Biologie Physico-chimique.
Ville	T	Econométrie.
Willemart	T	Chimie (P.C.B.).
Dode	T	Chimie (Orsay).
Freymann	T	Recherches Physiques.
Guinochet	T	Biologie Végétale S.P.C.N. (Orsay).
Rollet	T	Chimie (P.C.B.).
Mlle Josien	T	Chimie S.P.C.N.
Chevalley	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Arnoult	T	Electronique (Orsay).
Chapelle	T	Physique (Orsay).
Delange	T	Mathématiques (Orsay).
Deny	T	Mathématiques Générales (Orsay).

Germain	T	Mécan. théor. des fluides.
Lucas G.	T	Géologie.
Allard	T	Chimie Physique.
Berthelot	T	Phys. fondamentale des hautes énergies (Orsay).
Bricart	T	Météorologie et phys. de l'Atmosphère.
Mme Albe-Fessard	T	Psychophysiologie.
Friedel.....	T	Physique des Solides (Ors).
M. Julia		Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
Lender	T	Biologie animale (S.C.P.N.), (Orsay).
Magat		Physico-chimie des radioéléments.
Mlle Quintin	T	Electrochimie.
Monod	T	Chimie du métabolisme.
Benoit	T	Physiologie Animale (Orsay).
De Possel	T	Analyse numérique.
Charlot	T	Chimie analytique.
Haissinsky	T	Radiochimie.
Lemee	T	Physiologie Végétale BMPV. (Orsay).
Guérin	T	Chimie M.P.C. (Orsay).
Chatelet M.	T	Chimie (P.C.B.).
Jean.....	T	Physique Nucléaire (Orsay).
Mattler	T	Physique S.P.C.N.
Michel L.		Phys. Théor. des Hautes Energies (Orsay).
Bergerard	T	Zoologie (Orsay).
Bertein.....	T	Electronique (Orsay).
Bouissières		Chimie des Radioéléments (Orsay).
Mme Couture	T	Thermodynamique et Méc. Physique.
Ellengerber	T	Géologie appliquée sur le territoire.
Franc		Biologie Animale (P.C.B.).
Schnell		Botanique tropicale (Orsay).
Stolkowski		Physiologie générale.
Acher		Chimie Biologique (Orsay).
Baudoin		Biologie animale P.C.B.
Beaumont		Biologique animale S.P.C.N.
Blamont	T	Géophysique Ionosphère.
Bourreau		Botanique.
Curie D.		Physique (M. G.P.).
Durand-Delga ...		Géologie.
Freon	T	Chimie organique (Orsay).
Heller	T	Physiologie végétale.
Tortrat	T	Calcul des Probabilités.
Cailleux.....		Géologie (S.P.C.N.).
Magnan	T	Physique (S.P.C.N.).
Daudel	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique
	T	et à la Physique Nucléaire.
Mlle Fourcroy ...		Biologie Végétale (S.P.C.N.).
Mme Choquet - Bruhat	T	Méc. Analytique et Méc. céleste.
Mlle Veil		Physiologie Générale.
Lwoff	T	Microbiologie.
Siestrunck.....	T	Mécan. Phys. et Expérim.
Lacombe	T	Métallurgie des métaux Nucléaires.
Brochard	T	Physique P.C.B. (Orsay).
Cabannes	T	Mécanique générale.
Lesieur	T	Mathématiques MPC (Orsay).
Mazet	T	Mécanique générale (Orsay).
Caire		Géographie phys. et Géol. Dynamique.
Comolet	T	Mécanique des fluides.
Corabœuf		Physiologie Animale.
Delloue		Physique de l'exosphère.
Gorenflot		Botanique II (Orsay).
Houillon		Biologie animale P.C.B.
Jullien		Chimie P.C.B.
Malgrange.....	T	Tech. Math. de la Phys.
Olivier		Antropologie.
Nozeran	T	Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre ..		Physique ENS. (Orsay).
Chevaugeon.....	T	Botanique (Orsay).
Kahane	T	Mathématiques (Orsay).
Samuel	T	Mathématiques ENS féminine.
Kourganoff	T	Astronomie (Orsay).
Thiry.....	T	Mécanique céleste.

Secrétaire général..... R. Poullain.

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de Chimie organique à la Faculté des Sciences de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse,

A MONSIEUR MARC JULIA

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

A MONSIEUR PAUL CADIOT

Maître de conférences à la Faculté des Sciences de Paris,

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique,

qui me fit l'honneur de m'accepter dans son laboratoire et de me confier ce travail et qui m'a fait bénéficier de ses conseils.

En témoignage de respectueuse et profonde gratitude.

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique,

Sous-directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de la Recherche Scientifique,

qui n'a cessé de me guider et de m'aider dans ces recherches en me faisant profiter de sa très grande compétence en Chimie végétale.

En témoignage de profonde reconnaissance et de respectueuse affection.

EN SOUVENIR DE MES PARENTS

A MON MARI

A MON FRERE

A MA SŒUR

En témoignage de mon profond attachement.

INTRODUCTION

La chimie et la pharmacologie des alcaloïdes sont des domaines qui intéressent particulièrement le pharmacien et le spécialiste des substances d'origine naturelle.

Aussi, depuis près de trente ans, le laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction de M. le Professeur Janot, et grâce à l'impulsion donnée à ces recherches par M. le Docteur Goutarel, s'est-il spécialisé dans l'étude des alcaloïdes et, plus spécialement, de ceux extraits de la Famille des Apocynacées.

Les premiers travaux portèrent sur les alcaloïdes indoliques des Apocynacées, lesquels, nullement abandonnés, continuent à fournir d'importants résultats. Depuis 1958, une partie de l'activité du laboratoire se consacre à l'étude des alcaloïdes stéroïdiques, laquelle est depuis 1961 concentrée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

Dans le cadre de l'étude systématique des espèces de la famille des Apocynacées, MM. M.-M. Janot et R. Goutarel ont bien voulu me confier l'étude du *Malouetia bequaertiana* E. Woodson.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

A. Partie théorique :

I. Généralités botaniques et historiques sur le genre *Malouetia.*

II. Extraction des alcaloïdes des différentes parties étudiées du *Malouetia bequaertiana.*

III. Généralités sur les alcaloïdes stéroïdes des Apocynacées.

IV. Etude des alcaloïdes extraits du *Malouetia bequaertiana.*

1) Structure et synthèse partielle de la malouétine

2) Synthèse partielle des 3 stéréoisomères de la malouétine dans la série du prégnane-5α.

3) Etude des pectres de résonance magnétique nucléaire de quelques stéroïdes aminés.

4) Structure de la malouphylline.

5) Notes sur la malouphyllamine.

B. Partie expérimentale.

C. Conclusion.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier :

M. J. Renard, Directeur des laboratoires Omnium chimique, à Bruxelles, à qui je dois les échantillons de *Malouetia bequaertiana* qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

M. F. Percheron, Maître de conférences agrégé, qui m'initia à la chimie végétale.

M. le Professeur Prelog, Directeur de l'Institut de Chimie Organique et M. W. Manser, Directeur du laboratoire de Microanalyse de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich.

M. le Professeur O. Jeger, de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, qui a bien voulu identifier le dérivé oxydo-(20 R)18-20 pregnan-5α one-3.

Mme A. Chatterjee qui a bien voulu nous envoyer un échantillon de chonemorphine.

M. Ourisson, Professeur à la Faculté des Sciences de Strasbourg, M. Parello, Mme Alais, pour l'exécution et l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire.

Mme Houelle et M. Hespel (Laboratoire de M. le Professeur Guy) pour l'exécution des spectres infrarouge.

M. R. Levy, Directeur du Service de Microanalyse du C.N.R.S. au Laboratoire Municipal de la ville de Paris et Mlle C. Muller, Chef du Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., pour les microanalyses effectuées dans leurs laboratoires.

M. Vetter et M. Audier, pour l'exécution et l'interprétation des spectres de masse.

M. Chaigneau, Maître de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique.

M. Fetizon.

Je tiens à remercier également tous mes camarades des laboratoires de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette :

MM. les Professeurs A. Le Hir, J. Le Men, J. Poisson, L. Mester.

Mmes C. Conreur, C. Kan-Fan, M. J. Magdeleine, M. Plat, Mlles M. Choix, assistante, Th. Barreau, F. Bauchot, D. Gaulier, J. Gosset, M. Pais, M. Th. Perezamador.

MM. R. Beugelmans, A. Cave, E. Fellion, M. Gut, F. X. Jarreau, M. Lebœuf, J. Levy, P. Longevialle, X. Lusinchi, X. Monseur, E. Moczar, Nguyen-Dang-Tam, M. Plat, P. Potier, J. P. Prince, F. Puisieux, M. Truong-Ho, A. Yassi.

Je voudrais remercier également M. P. Fabiani, Maître de conférences agrégé, Pharmacien-chef de l'Hôpital Broca.

Je remercie le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis matériellement, la réalisation de ces travaux et, en particulier, M. le Professeur Mentzer qui accepta d'être mon « parrain ».

PARTIE THÉORIQUE

GÉNÉRALITÉS BOTANIQUES

Ce travail est, sans doute, la première monographie physico-chimique consacrée au genre *Malouetia* ; aussi pensons-nous faire œuvre utile en y joignant, à titre documentaire, des données botaniques relativement importantes.

Le genre *Malouetia* A. DC, dans la classification taxonomique revue par Pichon (80), appartient à la famille des *Apocynacées*, sous-famille des *Echitoïdées*, tribu des *Nériées*, sous-tribu des *Malouetinées*.

Les *Malouetinées* ne comptent que deux genres, le genre *Malouetia* A. DC et le genre *Malouetiella* Pichon (79), ce dernier ne comprenant qu'une seule espèce, africaine, le *Malouetiella parviflora* Pichon.

Le genre *Malouetia* est le seul genre d'*Echitoïdées* qui soit commun aux deux mondes, ancien et nouveau. Parmi les 27 espèces qu'il groupe, on compte, en effet, 24 espèces américaines et 3 espèces africaines.

Les *Malouetia* sont des buissons ou des arbustes à latex, à tiges ligneuses droites. Les feuilles sont opposées, entières et penninerves ; leur surface supérieure est dépourvue de glande, leur face inférieure porte plus ou moins fréquemment un foveum dans les axes des nervures médianes et primaires. Les nœuds sont sans stipules. Les inflorescences sont en ombelles, généralement terminales, rarement latérales. Les 5 sépales égaux sont collés au réceptacle et portent à la base des glandes solitaires ou geminées alternes.

Le tube corollin, relativement court, est formé de 5 pétales, sans appendices. Les anthères des 5 étamines sont presque complètement exsertes, conniventes, agglutinées aux stigmates ; le pollen est granuleux. L'ovaire est formé de 2 carpelles apocarpes, unis à la base par un style commun surmonté d'un stigmate subcapité. Les ovules axiaux sont nombreux. Les fruits sont des follicules à déhiscence ventrale contenant de nombreuses graines glabres ou pubescentes (80).

Pichon a proposé la classiffication suivante (79) :

A. *Feuilles munies de domaties.* — *Corolle à tube court* (4-20 mm) :

I. *Ovaire glabre.* — Tube de la corolle staminifère un peu au-dessous du milieu, à villosité infrastaminable développée. Callosités suprastaminales largement adnées. Anthères à queues beaucoup plus courtes que les loges (Amérique du Sud).

Section 1. — *Phalacrogyne.*

1 espèce étudiée, le *Malouetia gracilis.*

II. *Ovaire pubescent.* — Tube de la corolle staminifère aux trois-quarts de sa hauteur ou au-dessus ou parfois au milieu ou au-dessous, mais alors sans indument infrastaminal.

a) Callosités suprastaminales largement adnées au tube de la corolle. Anthères à queues presque aussi longues ou plus longues que les loges.

Section 2. — *Tomaiosperma.*

24 espèce en 4 séries, dont 21 américaines et 3 africaines.

— 1) Indument infrastaminal nul — Anthères à dos poilu, rarement *(M. peruviana, M. nitida)* glabre (Amérique).

α) Tube de la corolle staminifère à mi-hauteur ou un peu au-dessous.

Série. — *Inclusae.*

4 espèces : *M. nitida, virescens, guatemalensis, gracillima.*

β) Tube de la corolle staminifère dans le quart supérieur.

Série. — *Tamaquarinae.*

3 espèces : *M. tamaquarina, M. peruviana, M. furfuracea.*

— 2) Villosité infrastaminale développée. — Tube de la corolle staminifère aux trois-quarts de sa hauteur ou au-dessus.

α) Anthères à dos poilu (Amérique).

Série. — *Exsertae.*

14 espèces dont le *M. schomburgkii* M. Arg. et *M. arborea.*

β) Anthères à dos glabre (Afrique).

Série. — *Africanae.*

3 espèces : *M. bequaertiana, M. heudeloti et M. brachyloba.*

b) Callosités suprastaminales formées d'écailles libres. Anthères à queues beaucoup plus courtes que les loges (Amérique).

Section 3. — *Dialylepis.*

1 espèce : *M. glandulifera* Miers.

B. *Feuilles sans domaties.* — *Corolle à tube long* (40-50 mm) (Amérique) :

Section 4. — *Woodsonia.*

1 espèce : *M. grandiflora* Woodson.

Les 3 espèces de la série africaine se reconnaissent aux caractères suivants :

A. Sépales presque toujours glabres en-dedans. Villosité infrastaminale formée de poils subfiliformes. Plages sillonnées bien développées ou nulles. Nervures staminales lisses. Lobes de la corolle largement glabres en-dedans, vers le sommet. Anthères de 2,7 à 4,65 mm de long, à queues libres vers l'extrémité. Ovaire de 1,1 à 3,7 mm de haut, 3 à 7 ovules par série verticale.

I. Plages sillonnées, non développées; anthères de 2,7 à 3,3 mm de long; 3-4 ovules par série verticale; graines presque toujours glabres ou papilleuses (Guinée ex-française, Sierra Leone).

I. *M. heudeloti.*

II. Plages sillonnées, développées, longues et larges. Anthères de 3,35 à 4,65 mm de long, 5-7 ovules par série. Graines portant d'assez longs poils blancs, au moins par places (Gabon, Congo ex-français, Congo ex-belge).

2. *M. bequaertiana.*

B. Sépales pubérulents en-dedans, au sommet. Villosité infrastaminale, formée en grande partie de poils aplatis et dilatés. Plages sillonnées, rudimentaires, courtes et étroites. Nervures staminales ruminées. Lobes de la corolle velus en-dedans jusqu'au sommet. Anthères de 2,4 mm de long, à queues adnées au connectif sur toute leur longueur. Ovaire de 4,3 mm de haut; 8 ovules par série verticale (Congo ex-belge).

3. *M. brachyloba.*

Le *Malouetia bequaertiana* Woodson est un arbuste de 2 à 4 m de haut, à sommet étalé. Le rhytidome est lisse, le bois blanc, le latex blanc, les boutons verts. Les fleurs odorantes ou inodores sont blanches, verdâtres ou jaunâtres ou blanches à tube vert. Il est utilisé, en Afrique, comme médicament contre les maux d'estomac (101).

HISTORIQUE

Les *Malouetia* n'ont pas fait, à notre connaissance, l'objet d'études chimiques et pharmacologiques très nombreuses.

Le *Malouetia schomburgkii* M. Arg. semble être, d'après Croizat (25), le constituant du *guachamaca*, drogue vénézuélienne, dont l'historique a été fait en 1894 par Planchon (78). L'écorce est la partie la plus active, mais, en général, on emploie la branche entière. Ch. Sachs (89), étudiant sur place le *guachamaca*, en fait un narcotique mortel à certaines doses.

Schiffer (90), expérimentant l'extrait, constate une perte de motilité et les effets généraux de curare. Frydensberg (78) montre l'activité immédiate de la solution aqueuse et l'innocuité de l'huile extraite par l'éther. Ernst (29) rapporte ces différences d'activité à l'époque de la récolte et à l'état de la drogue.

Schiffer rapproche la *guachamacine* du curare bien qu'il ne croit pas à l'identité des deux substances, la *guachamacine* respectant la respiration. Kobert (de Strasbourg) (78) admet, au contraire, leur identité et la drogue aurait été essayée avec plus de succès qu'avec la curarine, contre les névroses et les spasmes.

Tous ces détails sont empruntés à Planchon (78) et repris en 1958 par Bisset (8) dans sa monographie sur les alcaloïdes des Apocynacées. Bisset fait la suggestion que la *guachamacine* pourrait être un alcaloïde bisindolique diquaternaire du type des alcaloïdes en C_{40} retirés des Strychnos et étudiés par Karrer (4-60 *bis*).

Après l'isolement du *Malouetia bequaertiana*. E. Woodson d'un alcaloïde curarisant de nature stéroïdique, la *malouétine*, cette hypothèse structurale ne nous semble pas devoir être retenue. Le principe actif du guachamaca doit être, sinon identique à la malouétine, du moins voisin de celle-ci et constitué de dérivés stéroïdiques diammoniums quaternaires (55,82).

Ceci est peut-être confirmé par la mise en évidence par Neuss et Gorman (75) dans un Malouetia d'Amérique du Sud, le *Malouetia glandulifera*, de 8 alcaloïdes de nature stéroïdique, les uns à fonction alcool, les

autres à fonction cétone, parmi lesquels figurent la *funtuphyllamine B* et la *funtumafrine C*, alcaloïdes primitivement isolés du *Funtumia africana* (50) et que l'on trouve également dans le *Malouetia bequaertiana*. Neuss et Gorman ont mis en évidence la présence de bases solubles dans l'eau.

Le *Malouetia arborea* a été étudié en 1960 par Raffauf et coll. (83) qui ont signalé la présence de bases quaternaires dans l'extrait alcoolique sans les isoler. A partir de 4,25 kg de feuilles et de tiges, 18 g de bases faibles ont été obtenus, dont une étude pharmacologique a été faite.

Enfin, le *Malouetia tamaquarina* fait probablement partie de la drogue narcotique *caapi* ou *yagé*, mélangé à d'autres drogues : *Prestonia amazonica* (Benth.) et *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) Marton.

EXTRACTION DES ALCALOÏDES DE MALOUETIA BEQUAERTIANA

Nous avons étudié l'extraction des alcaloïdes des feuilles et des écorces de tiges, de racines et de troncs du *Malouetia bequaertiana* E. Woodson (Apocynacées). Nous avons pu ainsi obtenir deux sortes de bases, les *bases faibles* solubles dans les solvants organiques (éther, chlorure de méthylène) et les *bases fortes* solubles dans l'eau.

Les feuilles ne renferment que des *bases faibles*.

I. Alcaloïdes des écorces de tiges, de racines et de troncs :

Principe d'extraction.

La poudre d'écorces est épuisée par lixiviation avec de l'éthanol à 70 c. La teinture obtenue est concentrée sous pression réduite et le résidu aqueux, repris par de l'eau acétique à 10 %, dégraissé par de l'éther de pétrole, est alcalinisé à pH 9 par du carbonate neutre de sodium. Les bases ainsi libérées sont d'abord extraites à l'éther, *bases A*, puis au chlorure de méthylène, *bases B*. Les rendements obtenus en alcaloïdes bruts sont consignés dans le tableau I.

TABLEAU I

Teneur en bases faibles des différentes parties étudiées du Malouetia bequaertiana *(en g pour 1000).*

	Bases faibles A	Bases faibles B
Écorces de troncs	0,7	0,4
Écorces de racines	0,3	0,5
Écorces de tiges	2,5	0,3
Feuilles : lot n° 1		5,4
lot n° 2		2,75
lot n° 3		14
lot n° 4		14

La solution aqueuse alcaline ainsi épuisée renferme les *bases fortes* qui ont été isolées suivant deux techniques différentes.

1re *Technique :*

Dans la première technique, les *bases fortes* sont précipitées de la solution aqueuse à pH 2, sous forme d'iodomercurates (73). Le précipité d'iodomercurates en suspension dans l'eau chaude est décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré. L'évaporation à sec de la solution filtrée fournit les iodures bruts. Ceux-ci sont transformés en chlorures par passage sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase Cl^-. Les chlorures sont purifiés par filtration, en solution éthanolique, sur alumine désactivée par de l'acide chlorhydrique dilué (4,60 *bis*), lavée et séchée à 100°.

Le perchlorate de malouétine est obtenu par addition d'acide perchlorique à la solution éthanolique de chlorure. Il peut être recristallisé dans le méthanol. A partir du perchlorate sont préparés les chlorure, iodure, et picrate de malouétine.

Les rendements des différentes écorces figurent dans le tableau II.

TABLEAU II

Rendement en perchlorate de malouétine des différentes parties étudiées du Malouetia bequaertiana *(technique aux iodomercurates) (en g pour 1000).*

Écorces de troncs	Écorces de racines	Écorces de tiges	Feuilles
0,5	4	6	0

2e *Technique :*

Dans la seconde technique, les bases fortes sont précipitées, en milieu neutre, sous forme de perchlorates, par addition d'une solution de perchlo-

TABLEAU III

Comparaison des rendements en perchlorate de malouétine selon la technique employée (en g pour 1000).

	1re technique (iodomercurates)	2e technique (perchlorates)
Écorces de tiges	6	9

rate de sodium. Le précipité recueilli est purifié par cristallisation dans le méthanol. Les autres sels de *malouétine* sont préparés à partir du perchlorate.

Les rendements des deux techniques sont comparés dans le tableau III.

Etude des bases faibles.

A partir des bases A des écorces de racines, on a pu isoler, par cristallisation spontanée de l'éther, de la *funtuphyllamine B* ou hydroxy-3β méthylamino-20α prégnane-5α, alcaloïde précédemment retiré des feuilles du *Funtumia africana* (50). La chromatographie des eaux-mères n'a fourni qu'un mélange de *funtuphyllamine B* et d'un *alcaloïde ester*.

La chromatographie des bases faibles A des écorces de tiges a permis l'isolement de la *malouphylline* et d'un alcaloïde cétonique, tous deux en très faible quantité (tableau IV).

TABLEAU IV

Rendements en alcaloïdes cristallisés (bases faibles) en g pour 1000.

	Écorces de racines	Écorces de tiges	Feuilles			
			lot n° 1	lot n° 2	lot n° 3	lot n° 4
Funtuphyllamine B	0,08					
Funtuphyllamine C						0,014
Funtumafrine C ..			0,03	0,005	0,005	0,003
Malouphylline		0,003	0,2		0,19	0,12
Malouphyllamine..				0,016	0,19	0,023

Les bases faibles A et B des écorces de troncs, B des écorces de racines et de tiges, n'ont pas été étudiées.

II. Alcaloïdes des feuilles :

Technique générale d'extraction.

Les feuilles pulvérisées sont épuisées par lixiviation avec de l'éthanol à 70 c. La teinture obtenue est concentrée à 40° sous pression réduite. Le résidu aqueux, repris par de l'eau acétique à 10 % est lavé avec de l'éther de pétrole et filtré.

Le *filtrat* alcalinisé à pH 9 par du carbonate de sodium est extrait par du chlorure de méthylène. Les *filtres* renfermant la chlorophylle retiennent par absorption une partie des alcaloïdes. Ils sont traités par du méthanol acétique à 10 %, puis par du méthanol chlorhydrique à 10 %. Après dilution à trois volumes avec de l'eau distillée, les extraits alcooliques acides sont filtrés, dilués de nouveau avec de l'eau distillée, alcalinisés à pH 9 par du carbonate de sodium et extraits par du chlorure de méthylène. L'évaporation à sec de l'ensemble des extraits par le chlorure de méthylène donnent les alcaloïdes bruts qui seront purifiés par chromatographie sur alumine.

Les rendements, tant en alcaloïdes bruts (tableau I) qu'en alcaloïdes cristallisés (tableau IV) ont varié avec les différents échantillons de feuilles étudiés.

Le *lot* n° 1 nous a permis d'isoler la *funtumafrine C* ou diméthylamino-20α prégnan-5α one-3, alcaloïde précédemment extrait des feuilles de *Funtumia africana* (50) et un alcaloïde nouveau, la *malouphylline.*

Le *lot* n° 2 n'a fourni que de très petites quantités de *funtumafrine C* et d'un autre alcaloïde nouveau, la *malouphyllamine.*

Le *lot* n° 3 a donné de la *funtumafrine C*, de la *malouphylline* et de la *malouphyllamine.*

Le *lot* n° 4, à côté de traces de *funtumafrine C*, a fourni 3 alcaloïdes, en quantités sensiblement équivalentes, la *funtuphyllamine C* ou hydroxy-3β diméthylamino-20α prégnane-5α, précédemment isolé des feuilles de *Funtumia africana*, la *malouphylline* et la *malouphyllamine.*

GÉNÉRALITÉS SUR LES ALCALOIDES STÉROÏDES DES APOCYNACÉES

Les alcoloïdes stéroïdiques sont divisés en trois grands groupes (33, 43, 71, 73) :

— les alcaloïdes des *Solanum*

— les alcaloïdes des *Veratrum*

— les alcaloïdes des *Holarrhena*, groupe qu'il convient d'élargir en alcaloïdes des Apocynacées (35, 36, 37).

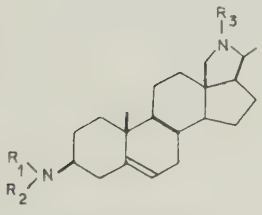
Jusqu'à ces dernières années, les Apocynacées à alcaloïdes stéroïdiques appartenaient au genre *Holarrhena*. Après les travaux préliminaires de Siddiqui (91, 92) sur l'*Holarrhena antidysenterica* Wall. et de Paris (76, 77) sur l'*Holarrhena floribunda* Dur. et Schinz., les recherches structurales sur les alcaloïdes du genre *Holarrhena* ont été menées par trois écoles : R. D. Haworth, en Angleterre (41), A. Bertho (5), en Allemagne, pour la conessine et les alcaloïdes non oxygénés du groupe de la conanine, Sorm en Tchécoslovaquie, pour les alcaloïdes oxygénés du groupe de l'holarrhimine (16).

Constituant l'étude des alcaloïdes du genre *Holarrhena*, R. Tschesche et A. C. Roy ont proposé une classification de ces alcaloïdes (95, 96) :

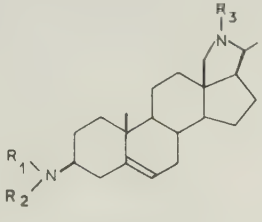
— type conarrhimine,

— type conkurchine,

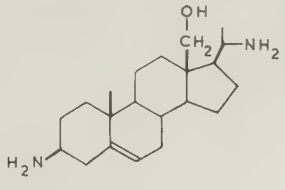
— type holarrhimine.



type connarrhimine



type conkurchine

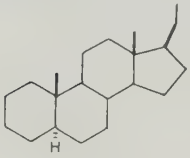


holarrhimine

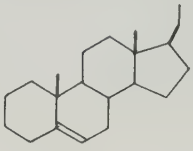
La découverte de stéroïdes aminés plus simples dans diverses Echitoïdées, en particulier, les genres *Funtumia*, *Malouetia*, *Chonemorpha*, *Kibatalia*, *Paravallaris* et dans les genres *Conopharyngia* et *Holarrhena*, classés parmi les Plumeroïdées, doit faire modifier la classification de Tschesche et adopter actuellement les groupes suivants (62) :

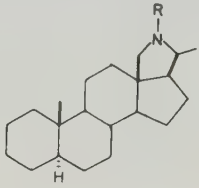
— groupe du prégnane-5α,
— groupe du prégnène-Δ5,
— groupe de la conanine.

Le terme de conanine a été introduit par R. D. Haworth et M. Michael pour désigner le squelette commun aux alcaloïdes du groupe de la conessine (42).



prégnane-5α


prégnène-Δ5



conanine

TABLEAU V

Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées.

Nom, Formule brute	Structure	Origine	F	$[\alpha]_D$	Réf.
1) *Groupe du prégnane-5α :*					
Chonemorphine $C_{23}H_{42}N_2$	amino-3β diméthyl-amino-20α	*Chonemorpha fragrans*	149	+ 25 C	19-20
Funtumafrine B $C_{22}H_{37}ON$	oxo-3 méthyl-amino-20α	*Funtumia africana*	160	+ 43 C	50-62
Funtumafrine C $C_{23}H_{39}ON$	oxo-3 diméthyl-amino-20α	*Funtumia africana*	174	+ 45 C	50-62
Funtumidine $C_{21}H_{37}ON$	amino-3α hydroxy-20α	*Funtumia latifolia*	182	+ 10 C	49-62
Funtumine $C_{21}H_{35}ON$	Amino-3α oxo-20	*Funtumia latifolia*	126	+ 95 C	48-49-62
Funtuphyllamine A $C_{21}H_{37}ON$	hydroxy-3β amino-20α	*Funtumia africana*	173	+ 13 C	50-62
Funtuphyllamine B $C_{22}H_{39}ON$	hydroxy-3β méthylamino-20α	*Funtumia africana*	214	+ 24 C	50-62-55
Funtuphyllamine C $C_{23}H_{41}ON$	hydroxy-3β diméthylamino-20α	*Funtumia africana*	172	+ 24 C	50-62
Malouétine $C_{27}H_{52}N_2^{++}, {}_2X^-$	*bis*-triméthylammonium -3β-20α	*Malouetia bequaertiana*	254 (picrate)	+ 3 E (chlorure)	55
Malouphylline $C_{25}H_{42}O_2N_2$	acétamido-3β diméthyl-amino-20α al-18	*Malouetia bequaertiana*	259	+ 32 C	56
2) *Groupe du prégnène-5.*					
Conopharyngine gluco alcaloïde	hydroxy-3β amino-20α	*Conopharyngia pachysiphon*			27
Holafébrine $C_{21}H_{35}ON$	hydroxy-3β amino-20α	*Holarrhena febrifuga*	177	— 61,5 C	58
Holamine $C_{21}H_{33}ON$	amino-3α oxo-20	*Holarrhena floribunda*	135	+ 23 C	47-13
Holaphyllamine $C_{21}H_{33}ON$	amino-3β oxo-20	*Holarrhena floribunda*	320 Cl^-	+ 20 M Cl^-	46-13
Holaphylline $C_{22}H_{35}ON$	méthylamino-3β oxo-20	*Holarrhena floribunda*	128	+ 23 C	46-13

TABLEAU V *(suite)*.

Nom, Formule brute	Structure	Origine	F	$[\alpha]_D$	Réf.
Holarrhidine $C_{21}H_{36}N_2O$	diamino-3α-20α hydroxy-18	*Holarrhena antidysenterica*	180	— 23 C	66
Holarrhimine $C_{21}H_{36}N_2O$	diamino-3β-20α hydroxy-18	*Holarrhena antidysenterica*	186	— 11 C	96-97
Monométhylholarrhimine I $C_{22}H_{38}N_2O$	méthylamino-3β hydroxy-18 amino-20α	*Holarrhena antidysenterica*	360	— 28 M	96
Monométhylholarrhimine II $C_{22}H_{38}N_2O$	amino-3β hydroxy-18 méthylamino-20α	*Holarrhena antidysenterica*	164	— 19 C	96
Tétraméthylholarrhimine $C_{25}H_{44}N_2O$	tétraméthylamino-3β-20α hydroxy-18	*Holarrhena antidysenterica*	218-225	— 35	96
Irehdiamine A $C_{21}H_{38}N_2$	diamino-3β-20α	*Funtumia elastica*	147-148	— 47 C	52
Kibataline	= Holafébrine	*Kibatalia arborea*			
Paravallaridine $C_{22}H_{33}O_3N$	méthylamino-3β hydroxy-16 α hydroxy-20 oïque-18 lactone (18-20)	*Paravallaris microphylla*	231	— 52 C	7
Paravallarine	méthylamino-3β hydroxy-20 oïque-18 lactone (18-20)	*Paravallaris microphylla*	181	— 52 C	69
3) *Groupe de la conanine:*					
Conamine $C_{22}H_{36}N_2$	amino-3β Δ5	*Holarrhena antidysenterica*	97-101	— 21 C	95
Conarrhimine $C_{21}H_{34}N_2$	Amino-3β N-déméthylΔ5	*Holarrhena antidysenterica*			86
Conessidine $C_{22}H_{34}N_2$	méthylamino-3β Δ5-Δ 17 N-déméthyl	*Holarrhena antidysenterica*	125	— 49 E	86
Conessimine $C_{23}H_{38}N_2$	diméthylamino-3β Δ5 N-déméthyl	*Holarrhena antidysenterica*	100	— 22 C	86
Conessine $C_{24}H_{40}N_2$	diméthylamino-3β Δ5	*Holarrhena divers*	127	+ 21 E	95-98

TABLEAU V *(suite)*

Nom, Formule brute	Structure	Origine	F	$[\alpha]_D$	Réf.
Conimine $C_{22}H_{36}N_2$	méthylamino-3β Δ5 N-déméthyl	*Holarrhena divers*	133	+ 27 E	86
Conkurchine $C_{21}H_{32}N_2$	amino-3β Δ5-Δ17 N-déméthyl	*Holarrhena divers*	153	+ 44 E	86
Triméthylconkurchine $C_{24}H_{38}N_2$	diméthylamino-3β Δ5-Δ17	*Holarrhena divers*	125-128	+ 12 C	95
Holafrine $C_{29}H_{46}O_2N_2$	Ester de l'acide pyrotérébique du diméthyl-amino-3β hydroxy-12 N-déméthyl Δ5	*Holarrhena floribunda*	117	+ 19 C	85-96
Holarrhénine $C_{24}H_{36}ON_2$	diméthylamino-3β Δ5 hydroxy-12		198	— 7 C	86-97
Holarrhétine	Ester de l'acide pyrotérébique du diméthyl-amino-3β hydroxy-12 Δ5	*Holarrhena floribunda*	75	— 4,5 E	85-96
Isoconessimine $C_{23}H_{38}N_2$	méthylamino-3β Δ5		88-92	+ 30 E	91
Latifoline $C_{22}H_{34}ON$	Hydroxy-3β Δ5	*Funtumia latifolia*	129	— 4 C	51
Malouphyllamine $C_{24}H_{40}ON_2$	acétamido-3β	*Malouetia*	219-220	+ 42 C	
Norlatifoline $C_{21}H_{31}ON$	hydroxy-3β Δ5 N-déméthyl	*Funtumia latifolia*	192	— 26 C	53
4) *Alcaloïdes de structure non encore établie :*					
Holadysamine		*Holarrhena antidysenterica*			35-57
Holadysine		—			
Kurchilidine		—			
Kurchiline					
Kurchiphylline		—			

STRUCTURES DES ALCALOÏDES NOUVEAUX EXTRAITS DU MALOUETIA BEQUAERTIANA

A. Malouetine.

La malouétine I peut être isolée sous forme de perchlorate $F > 300$, de chlorure $F > 300$ $[\alpha]_D + 4$ (éthanol $c = 2$), d'iodure $F > 300$ $[\alpha]_D + 3$ (éthanol $c = 1$), de picrate $F = 264°$. Elle répond à la formule brute $C_{27}H_{52}N_2^{++}$, $_2X^-$, X pouvant être égal à Cl^-, I^-, ClO_4^- ou $C_6H_2O_7N_3^-$.

Le spectre UV du chlorure de malouétine est transparent.

Son spectre IR ne présente aucune vibration dans la région des NH^+. La base peut être obtenue par passage de la solution méthanolique de chlorure sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase OH^-. Il s'agit d'une base forte, soluble dans l'eau, peu stable.

Réaction d'Hofmann sur la malouétine.

La pyrolyse sous vide à 200-300°. de la base obtenue par évaporation à sec de sa solution fournit une molécule de triméthylamine, caractérisée sous forme de picrate, une molécule de méthanol et une base faible, la malouetiméthine II, $F = 88\text{-}90°$ $[\alpha]_D$-1 ($CHCl_3$ $c = 1{,}2$) de formule brute $C_{23}H_{39}N$. Cette base possède une double liaison hydrogénable en présence de platine Adams.

Cette double liaison a un caractère vinylique; en effet, le spectre I.R. de la malouetiméthine (fig. 2) présente des bandes d'absorption à 906 cm^{-1} et 1 650 cm^{-1}, caractéristiques des chaînes vinyliques.

Le produit d'hydrogénation ou dihydromalouétiméthine III $F = 96°$ $[\alpha]_D + 16$ ($CHCl_3$ $c = 1{,}5$), de formule brute $C_{23}H_{41}N$ est identique au diméthylamino-3β prégnane-5α, précédemment préparé par Haworth (41). Ce résultat donne à penser que la malouétine est le dihydroxyde de bis-triméthylammonium-3β-20α prégnane-5α I. En effet, les travaux de Haworth (40) démontrent que, dans la série stéroïde A/B trans, les dérivés triméthylammonium-3β (conformation équatoriale) conduisent par pyrolyse à l'amine tertiaire 3β, alors que les dérivés triméthylammonium-3α

(conformation axiale) donnent, en majeure partie, une oléfine en 2-3. D'autre part, la formation de la chaîne vinyle résulte d'une réaction d'Hof-

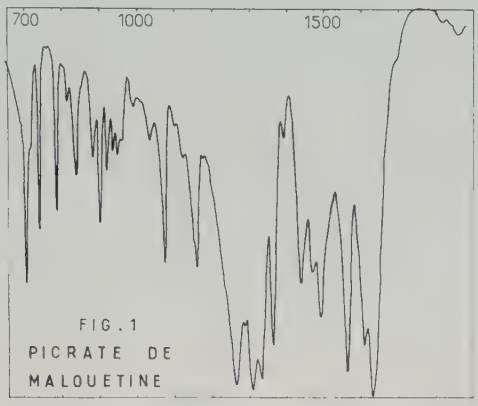


FIG. 1
PICRATE DE
MALOUETINE

mann classique sur chaîne avec attaque d'un hydrogène du méthyle en β de l'azote. L'un des deux groupes triméthylammonium se trouve obliga-

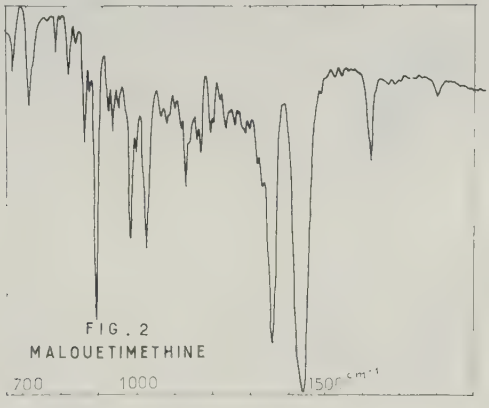


FIG. 2
MALOUETIMETHINE

toirement en 3β, le second pouvant être en 21 ou, plus vraisemblablement, en 20α (tableau VI).

Cette dernière hypothèse est confirmée par le résultats de la réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium du chlorure ou de l'iodure de malouétine.

Réduction des sels de malouétine par l'hydrure d'aluminium-lithium :

La réduction de l'iodure ou du chlorure de malouétine par l'hydrure d'aluminium-lithium, dans le tétrahydrofuranne, conduit avec un faible rendement, dû vraisemblablement au peu de solubilité des sels de malouét-

tine, au bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α IV, précédemment préparé par Sorm (16) (fig. 4).

Les travaux de Kenner et Murray (61) et de Cope et coll. (22) ont

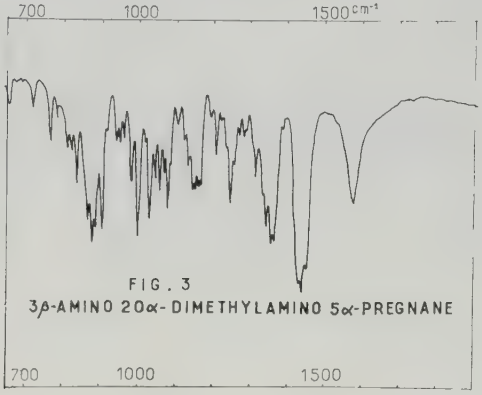


FIG. 3
3β-AMINO 20α-DIMETHYLAMINO 5α-PREGNANE

montré que la réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium des sels d'am-

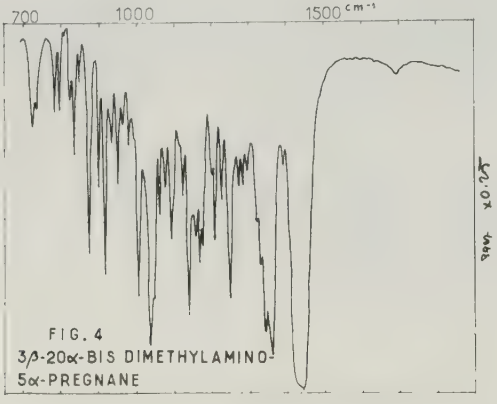
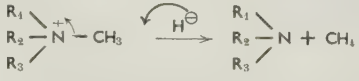


FIG. 4
3β-20α-BIS DIMETHYLAMINO-
5α-PREGNANE

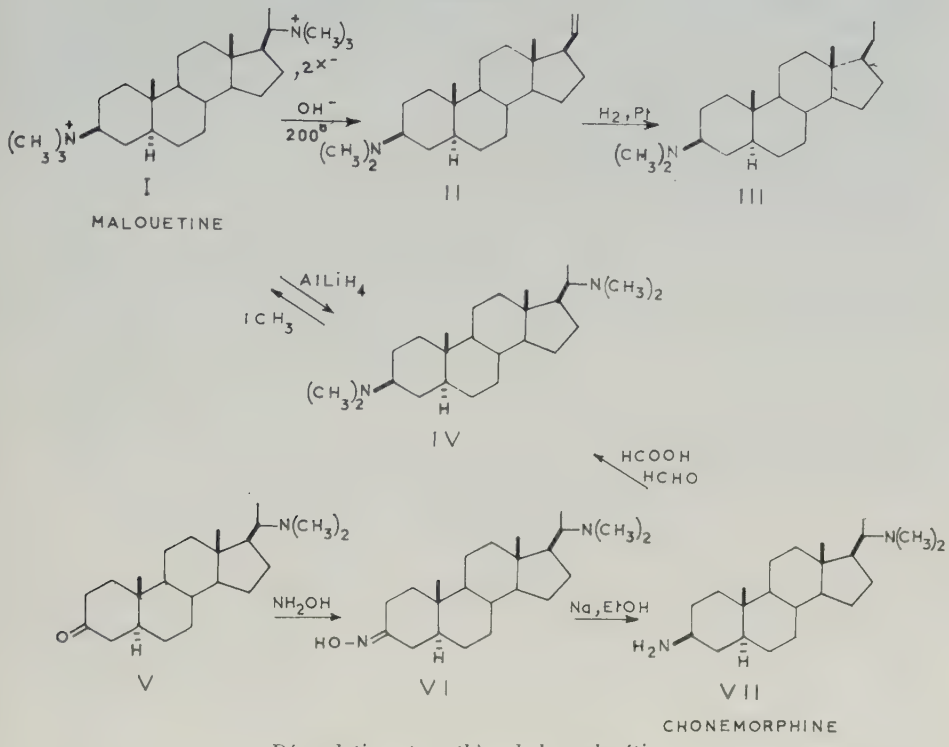
moniums quaternaires conduit aux amines tertiaires correspondantes, selon le schéma suivant :



Ces résultats permettent d'attribuer à la malouétine la structure I ($X^- = OH^-$) qui en fait le dihydroxyde de bistriméthyl-ammonium-3β-20α prégnane-5α (tableau VI).

Cette structure a été confirmée par la synthèse partielle de la malouétine (tableau VI).

TABLEAU VI



Dégradation et synthèse de la malouétine.

Cette synthèse peut être facilement réalisée à partir de la *funtumafrine C*, V, synthétique (54) ou naturelle (50). La *funtumafrine C* ou diméthylamino-20α prégnan-5α one-3 étant présente dans les feuilles du *Malouetia bequaertiana* peut être supposée être un précurseur de la malouétine.

Les synthèses partielles des trois isomères possibles de la malouétine dans la série du prégnane-5α, c'est-à-dire les bistriméthylammonium-3β-20β, 3α-20α, 3α-20β prégnane-5α, ont été réalisées.

Dans ces synthèses de dérivés diaminés-3-20, l'introduction des fonctions amines se fera à partir de fonctions carbonylées par réduction des cétoximes.

Introduction d'une fonction aminée en 3.

Une étude systématique de Mac Niven en 1952 (72) et de Barton (2) en 1953, sur les cyclohexanone-oximes asymétriques, avait montré que la réduction des cétoximes par le sodium et l'éthanol donne les amines équa-

toriales tandis que l'hydrogénation catalytique, en milieu acide, la seule possible (65), conduit généralement aux amines axiales (81). Les oximes, qui ne sont pas réduites par le borohydrure de sodium, donnent par réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium un mélange d'amines axiale et équatoriale avec prédominance d'amine axiale (81). Ces résultats ont été retrouvés par l'école tchèque de Sorm, Labler et Cerny (65) et par Bannard et Mac Kay (1).

La réduction des cétoximes a été appliquée à la série stéroïde pour la première fois en 1911 par Windaus et Adamla (100) pour obtenir un dérivé amino-3 du cholestène. En 1936, Fujii et Matsukawa (34) préparèrent ainsi les dérivés amino-3 du cholestane. En 1952, Haworth et Dogson (28) pour la synthèse de l'aminocholestane-3β, en 1954, Shoppee et coll. (81) pour celle des aminocholestène-3α et 3β, en 1947, Ruzicka, Meister et Prelog (87) pour celle du diméthylamino-3β prégnane-5α ont utilisé ces réactions. Enfin, la réduction du cetoximo-3 hydroxy-20α prégnane-5 α a été utilisée en 1959 par Janot, Khuong-Huu et Goutarel (62) pour la synthèse de la funtumidine et de la funtumine.

Introduction d'une fonction aminée en 20.

Les méthodes d'introduction d'une fonction aminée en 20 ont été étudiées par l'école tchèque de Sorm, dans un remarquable travail sur la structure de l'holarrhimine (16, 17, 64, 67). Ces recherches ont montré que la méthode la plus sûre pour introduire une fonction aminée en 20 consistait à utiliser la dégradation de Curtius sur l'acide acétoxy-3β bisallonorcholanique. La réaction de Curtius ayant lieu sans inversion de configuration, on est certain de la configuration 20α de l'amine obtenue.

D'autre part, Sorm a étudié la réduction par le sodium et l'éthanol des cétoximo-20 dans la série du prégnane-5α. Par cette méthode, le cétoximo-20 hydroxy-3β prégnane-5α conduit surtout à l'amine 20β. Ramirez et Stafiej (84) ont montré que la réduction du dihydroxy-3β-17α cétoximo-20 prégnane-5α, par l'hydrogène en présence de catalyseur au platine Adams et en solution acétique, conduit à l'amine 20α avec un rendement de 70 %, l'amine 20β pouvant être isolée avec un rendement de 30 %.

Jeger a préparé l'hydroxy-3β méthylamino-20α prégnane-5α (38), l'amine primaire non isolée ayant été obtenue par réduction catalytique de l'hydroxy-3β cétoximo-20 prégnane-5α.

Janot, Khuong-Huu et Goutarel (62, 54) ont utilisé la réduction de dérivés cétoximo-20 pour la synthèse des funtuphyllamines A, B et C alcaloïdes des feuilles du *Funtumia africana* (50, 62).

Synthèse de la Malouétine.

a) *Synthèse de la chonémorphine* (19, 20, 26, 54) *ou amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α* :

La réduction par le sodium et l'éthanol de l'oxime de la funtumafrine C, VI, conduit à l'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5β, VII, F = 149°, $[\alpha]_D$ + 25 ($CHCl_3$ $c = 1$). Ce dérivé est identique à la chonémorphine, alcaloïde retiré des écorces de *Chonemorpha fragrans* (Apocynacées) par Das et Pillay (26) et étudié par Mme Chatterjee et Das (19-20). L'isolement de l'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α du mélange des amines 3β et 3α a été fait sous forme de complexe avec le digitonoside. En effet, d'après les travaux de Haworth, Lunts et Mac Kenna (39) qui ont appliqué cette technique à la séparation de l'amino-3α cholestène-Δ 5 de son épimère 3β, les dérivés amino-3β, se comportant comme les dérivés hydroxy-3β, forment un complexe insoluble avec le digitonoside. Les dérivés amino-3α restent en solution.

Ceci a confirmé l'identification de la chonémorphine à l'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α (fig. 3).

b) *Synthèse du bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α* :

La méthylation selon Eschweiler-Clarke (30) de l'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α, VII, conduit au bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α, IV, précédemment préparé par Sorm (16) et obtenu par réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium de l'iodure de malouétine F = 112°, $[\alpha]_D$ + 22 ($CHCl_3$ $c = 1$).

c) *Synthèse des dérivés de la malouétine :*

La diamine tertiaire IV, traitée par l'iodure de méthyle, conduit au diiodure de bistriméthylammonium-3β-20α prégnane-5α, à partir duquel ont été préparés les chlorure, picrate et perchlorate, tous identiques aux dérivés correspondants de la malouétine.

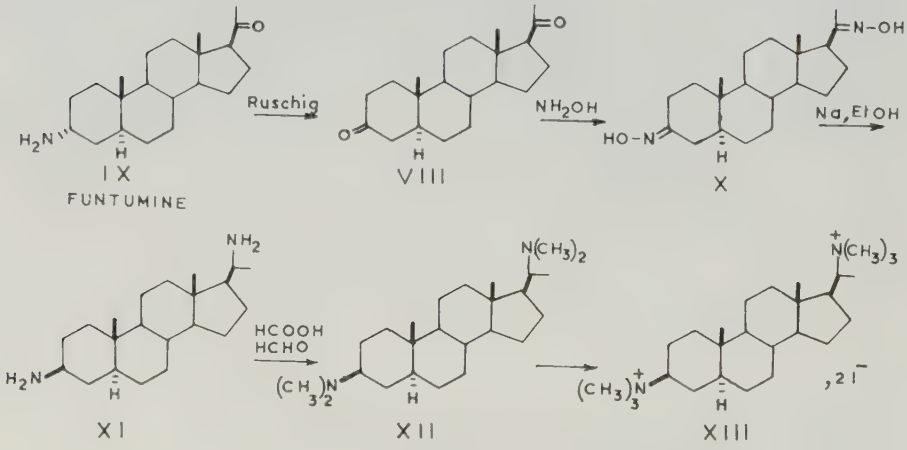
Synthèse du bistriméthylammonium-3β-20β prégnane-5α.

La matière première est la prégnane-5α dione-3-20 VIII, aisément préparée par désamination oxydante selon Ruschig (88) de la funtumine IX (62) et dont la dioxime X a été réduite par le sodium et l'éthanol. On obtient un mélange de diamines primaires où prédominent les bisamino-3β-20β, XI, et 3β-20α prégnane-5α, les dérivés 3α ne se formant qu'en très petites quantités.

Après méthylation selon Eschweiler-Clarke par le formol et l'acide formique, la chromatographie sur alumine permet la séparation du bisdiméthylamino-3β-20β prégnane-5α, XII, F = 127° $[\alpha]_D$ + 8 ($CHCl_3$ c = 1) du bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α F = 112° $[\alpha]_D$ + 22 ($CHCl_3$ c = 1) Les constantes de bisdiméthylamino-3β-20β préganne-5α sont identiques à celles publiées par Sorm (16).

L'action de l'iodure de méthyle sur XII conduit au diiodure de bistriméthylammonium-3β-20β prégnane-5α, XIII, à partir duquel sont préparés le chlorure et le picrate (tableau VII).

TABLEAU VII



Synthèse du bistriméthylammonium-3β-20β pregnane-5α.

Synthèse des bistriméthylammonium-3α-20β et 3α-20α prégnane-5α.

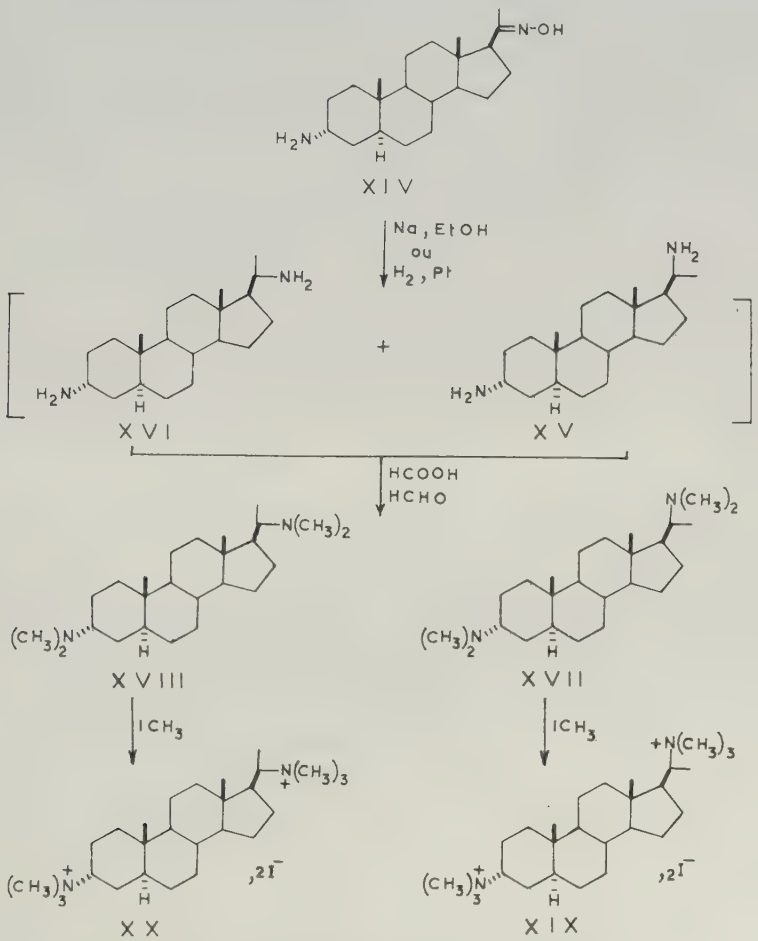
La matière première est la funtumine IX (49) ou amino-3α prégnane-5α one-20. L'oxime de la funtumine XIV est réduite par le sodium et l'éthanol. On obtient ainsi un mélange des deux diamines primaires, les bisamino-3α-20β et 3α-20α prégnane-5α XV et XVI. Les essais de séparation de ces amines primaires à l'état de bases ou de dérivés N-trifluoroacétamido se sont révélés infructueux.

Après méthylation par le formol et l'acide formique, selon Eschweiler-Clarke, la chromatographie sur alumine permet la séparation du bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, F = 160° $[\alpha]_D$ + 9 ($CHCl_3$ c = 1) du bisdiméthylamino-3α-20α prégnane-5α, XVIII, F = 165° $[\alpha]_D$ + 24 ($CHCl_3$ c = 1). On obtient 70 % de bisdiméthylamino-3β-20β prégnane-5α et 30 % de l'isomère 20α.

Un recoupement a été fait par la réduction catalytique en milieu acide en présence de catalyseur au platine de l'oxime XIV, réaction devant fournir en majorité le dérivé 20γ. Après méthylation des produits de réduction bruts, on sépare par chromatographie sur alumine 67 % de dérivé 20α et 33 % de dérivé 20β.

L'action de l'iodure de méthyle sur les diamines tertiaires XVII et XVIII conduit respectivement aux diiodures de bistriméthylammonium-3α-20β prégnane-5α, XIX, et de bistriméthylammonium-3α-20α, prégnane-5γ, XX, à partir desquels ont été préparés les chlorures et les picrates (Tableau VIII).

TABLEAU VIII



Synthèse du bis-trimethylammonium-3α-20β pregnane-5α et du bis-triméthylammonium-3α-20α pregnane-5α.

Synthèse du bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, à partir de la funtumidine ou amino-3α hydroxy-20α prégnane-5α, XXI.

Pour remplacer une fonction hydroxylée par une fonction aminée, les méthodes les plus couramment employées utilisent les réactions des esters paratoluène-sulfoniques (tosylates).

Les esters paratoluène-sulfoniques se préparent comme les esters d'acides carboxyliques et possèdent la réactivité des dérivés halogénés.

Ils peuvent donner trois types de réactions :

— des réactions de substitution de type SN_2, avec inversion de configuration.

— des réactions d'élimination.

— des réarrangements homoallyliques, chez les tosylates β-insaturés, par l'intermédiaire d'un carbocation mésomère, ce qui, en série stéroïde Δ 5 insaturée tosyloxy-3, entraîne le phénomène *i*-stéroïde.

Dans ce cas, il y a production, au cours de l'aminolyse des tosylates, de deux amines isomères en 3 et en 6, et en 3 on observe une rétention de configuration.

Action de l'ammoniac et des amines sur les esters paratoluène-sulfoniques.

L'action de l'ammoniac et des amines sur les tosylates a été très étudiée pour greffer une fonction amine en position 3 des stéroïdes.

En 1948, Julian et coll. (59) ont obtenu la cholesterylamine-3β et le cyclo-3-5 amino-6 cholestane, par action de l'ammoniac liquide sur le tosylate de cholesterol.

Les deux mêmes produits furent obtenus, en 1953, par Haworth et coll. (40) en même temps qu'une troisième base.

En 1953, Haworth et coll. (40), travaillant dans les séries saturées du prégnane-5α et du cholestane, ont montré que le remplacement du groupe tosyle en 3 se fait avec inversion de Walden (32).

Haworth (38) et Sorm (93) ont étudié les réactions des tosylates avec l'ammoniac, la monométhylamine et la diméthylamine dans la série du cholesterol et du prégnène-Δ 5.

En 1962, Cave (12), dans sa thèse de Doctorat, a utilisé l'action de l'ammoniac, de la monométhylamine et de la diméthylamine sur le tosylate de prégnènolone pour la synthèse de l'holamine, de l'holaphylline, alcaloïdes extraits des feuilles d'*Holarrhena floribunda* (Apocynacées) et de la méthylholaphylline.

En série saturée, l'aminolyse des tosylates qui se fait avec inversion de configuration semble être une méthode très stéréospécifique pour greffer une fonction amine. Nous avons essayé de préparer le bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, à partir de la N-diméthylfuntumidine XXV, obtenue par méthylation de la funtumidine XXI (62)

Lorsque nous avons fait agir la diméthylamine à 110° sous pression sur le tosylate de N-diméthylfuntumidine XXVI, en solution dans le benzène, nous n'avons pas obtenu le dérivé bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α attendu XVII. Mais, nous avons isolé un produit monoazoté de formule brute $C_{23}H_{39}N$ F = 102° $[\alpha]_D$ + 11 ($CHCl_3$ $c = 1$) et dont le spectre IR présente à 1 650 cm^{-1} et 906 cm^{-1} les bandes d'absorption caractéristiques du groupe vinyle et qui est le diméthylamino-3α prégnène-5α-Δ20, XXVII. La réaction d'élimination du groupe tosyle est, dans ce cas, beaucoup plus rapide que la réaction de substitution.

L'hydrogénation catalytique, en milieu acétique, en présence de platine Adams, du dérivé XXVII conduit au diméthylamino-3α prégnane-5α, XXVIII, F = 110°, $[\alpha]_D$ + 25 ($CHCl_3$ $c = 1$), identique à celui préparé par réduction selon Wolff-Kishner de l'hydrazone de la N-diméthylfuntumine (62) et dont les constantes physiques sont identiques au produit préparé par Haworth et coll. (39) (Tableau IX).

Réduction des groupements azido.

Le groupement azido RN_3 peut être réduit, par l'hydrure d'aluminium-lithium (9) ou par hydrogénation catalytique en présence de platine Adams (6-70), en amine primaire RNH_2.

Les azides se préparent par action de l'azoture de sodium ou de lithium sur les esters paratoluène-sulfoniques, par une réaction de substitution nucléophile de type SN_2.

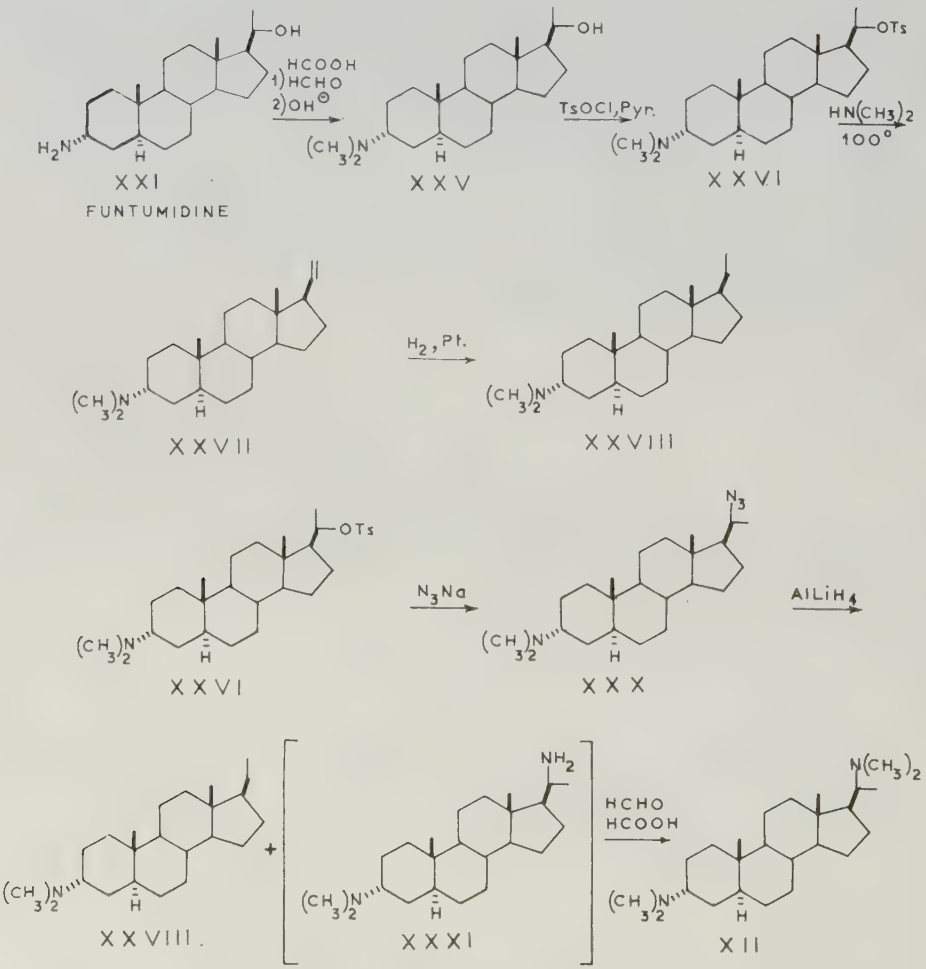
L'action de l'ammoniac sur les esters *p*-toluène sulfoniques donnant, en général, des rendements assez faibles en amines primaires, la réduction des azides a été utilisée pour la préparation des dites amines primaires.

Barton (3) utilise cette méthode pour introduire une fonction aminée en 3 et en 20 d'un stéroïde Δ5 insaturé. En 20, il observe une inversion de configuration et en 3, opérant dans le méthanol, solvant polaire, une

rétention de configuration, explicable par un réarrangement homoallylique (13).

Hertler et Corey (44) ont préparé l'amino-3α cholestane à partir du tosyloxy-3β cholestane par réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium du dérivé azido-3α. Ces auteurs utilisent le diméthylsufoxyde

TABLEAU IX



Synthèse du bis-diméthylamino-3α-20ξ pregnane-5α à partir de la funtumidine XXI.

comme milieu réactionnel pour la préparation de l'azide. Ce solvant, dipolaire aprotonique, possède la propriété, en solvatant les cations seuls, d'accélérer et de favoriser les réactions de substitution nucléophile (23, 74).

R. Goutarel, A. Cave et coll. (13) ont utilisé la réduction des azides pour les synthèses partielles de l'holaphyllamine et de l'holamine, à partir de la tosyloxy-3β pregnèn-5 one-20. En opérant dans le méthanol pour préparer l'azide, on obtient l'holaphyllamine ou amino-3β prégnèn-5 one-20, avec rétention de configuration par suite du phénomène *i*-stéroïde.

En opérant dans le diméthylsulfoxyde, lors de l'action de l'azoture de sodium sur le tosylate, on obtient, après réduction, l'holamine, dérivé amino-3α, par suite de l'inversion de configuration.

L'action de la diméthylamine sur le tosylate de N-diméthylfuntumidine n'ayant pas conduit au dérivé cherché, nous avons essayé d'obtenir un dérivé amino-20β par réduction d'un dérivé azido-20β.

L'action de l'azoture de sodium sur le tosylate de N-diméthylfuntumidine XXVI, dans le diméthylsulfoxyde anhydre, conduit au diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5γ, XXX. La réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium ou l'hydrogénation catalytique dans le méthanol, en présence de platine Adams, conduit à la diamine XXXI. Cette dernière, non isolée cristallisée, conduit, par méthylation selon Eschweiler-Clarke, au bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, identique à celui obtenu par réduction de l'oxime de la funtumine. Il n'y a pas, dans ce cas, formation de dérivé 20α. Cependant, le rendement de ces réactions n'est pas bon. En effet, au cours de la réduction par l'hydrure d'aluminium ou de l'hydrogénation de l'azide, il se forme, par hydrogénolyse, du diméthylamino-3α prégnane-5γ, XXVIII (tableau IX).

ÉTUDE DES SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DE QUELQUES STÉROÏDES AMINÉS

Nous avons fait l'étude systématique des spectres de résonance magnétique nucléaire de quelques stéroïdes aminés (45).

Dans le tableau X, nous avons noté les positions des signaux des groupes CH_3 en 18, 19 et 21 et des groupes $N(CH_3)_2$ en 3 et en 20. Les déplacements chimiques sont exprimés en *ppm* à partir du signal du tétramé-

TABLEAU X

Dérivés	δ CH_3 18	δ CH_3 19	δ CH_3 21	δ $N(CH_3)_2$ en 20	δ $N(CH_3)_2$ en 3
Bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α	0,65	0,78	0,85	2,18	2,28
Bisdiméthylamino-3β-20β prégnane-5α	0,65	0,78	0,75	2,13	2,28
Bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α	0,65	0,83	0,75	2,13	2,23
Bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α	0,65	0,83	0,85	2,18	2,23
Diméthylamino - 3α pré - gnane-5α	0,53	0,83	0,83	—	2,23
Diméthylamino-3α pré - gnane-5α	0,55	0,78	0,83	—	2,28
Amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α	0,65	0,78	0,85	2,18	—
Acétamido-3β diméthylamino-20α prégnane-5α	0,65	0,78	0,85	2,18	—
Dihydroconessine	—	0,75	1,02	2,30	2,21
Latifoline (hydroxy-3β conanène-5)	—	0,96	1,02	—	2,23

thylsilane pris comme zéro. Les chiffres donnés sont valables pour des spectres faits en solution dans $CDCl_3$ à des concentrations de 6 à 10 % (20 mg de substance dans 0,2 à 0,3 ml de solvant).

L'examen de ce tableau nous permet de faire quelques remarques :

La position du CH_3 en 18 ne varie pratiquement pas avec la stéréochimie du groupement aminé en 20.

Par contre, la position du signal du CH_3 en 19 varie nettement avec la

configuration du groupement aminé en 3 : —0,78 *ppm* pour les dérivés 3β (équatoriaux), 0,83 *ppm* pour les dérivés 3α (axiaux).

La position du doublet du CH_3 en 21 varie également nettement avec la stéréochimie du groupement aminé en 20 : 0,75 *ppm* pour les dérivés 20α, 0,85 pour les dérivés 20β.

Dans le système conanine, le doublet du CH_3 21 est nettement déplacé vers les champs faibles par rapport aux positions observées dans le système

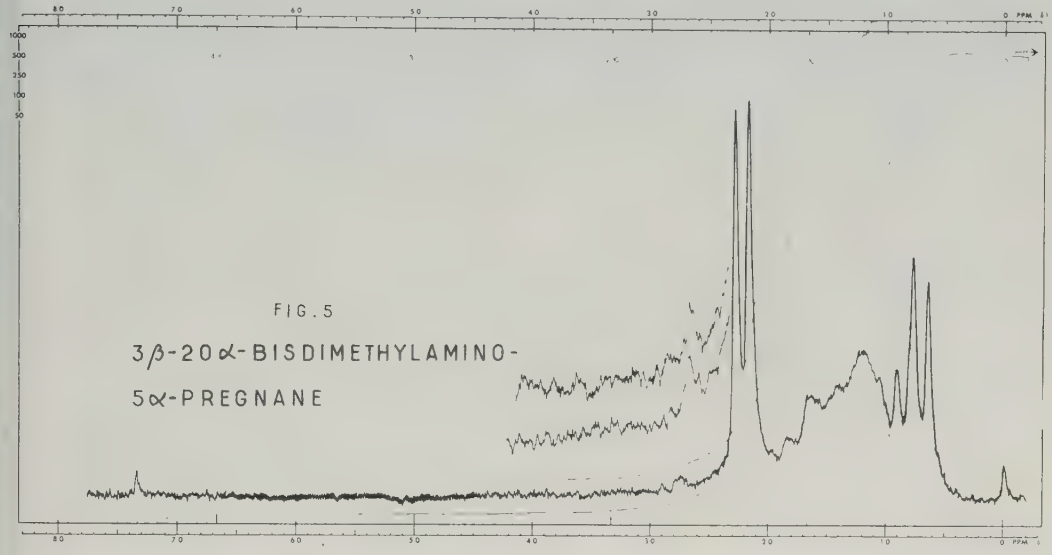


FIG. 5

3β-20α-BISDIMETHYLAMINO-5α-PREGNANE

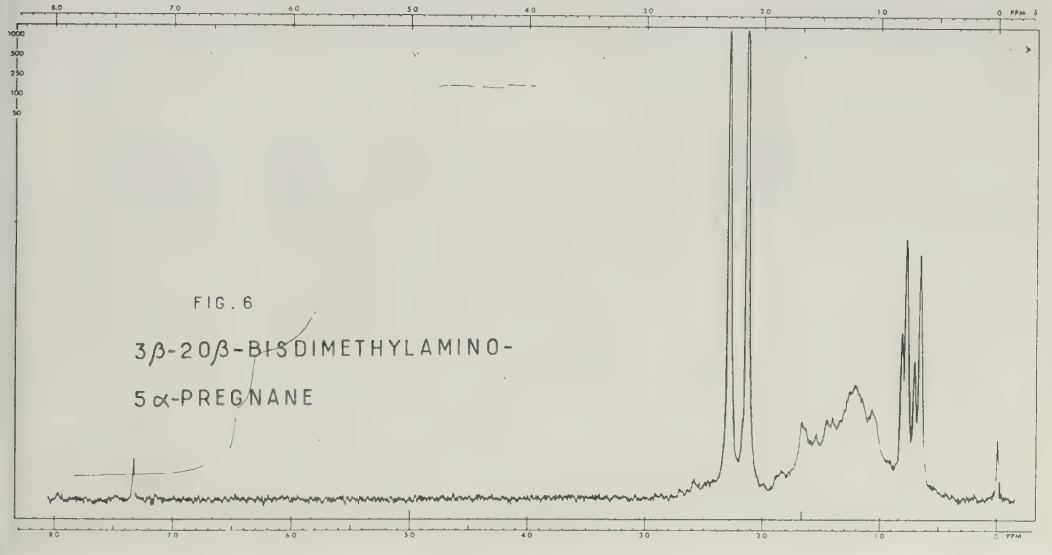


FIG. 6

3β-20β-BISDIMETHYLAMINO-5α-PREGNANE

prégnane-5γ : 1,02 *ppm* pour le CH_3 en 21 de la dihydroconessine et de la latifoline (51).

La position des signaux des CH_3 des groupes $N(CH_3)_2$ en 20 varie également avec la configuration en 3 : 2,18 *ppm* pour les dérivés 20α, 2,13 *ppm* pour les dérivés 20β.

Enfin, la position des signaux des CH_3 des groupes $N(CH_3)_2$ en 3 est différente suivant la stéréochimie en 3 : 2, 30-2, 28 pour les dérivés amino-3β, 2,23 pour les dérivés 3α (cf. fig. 5, 6, 7, 8).

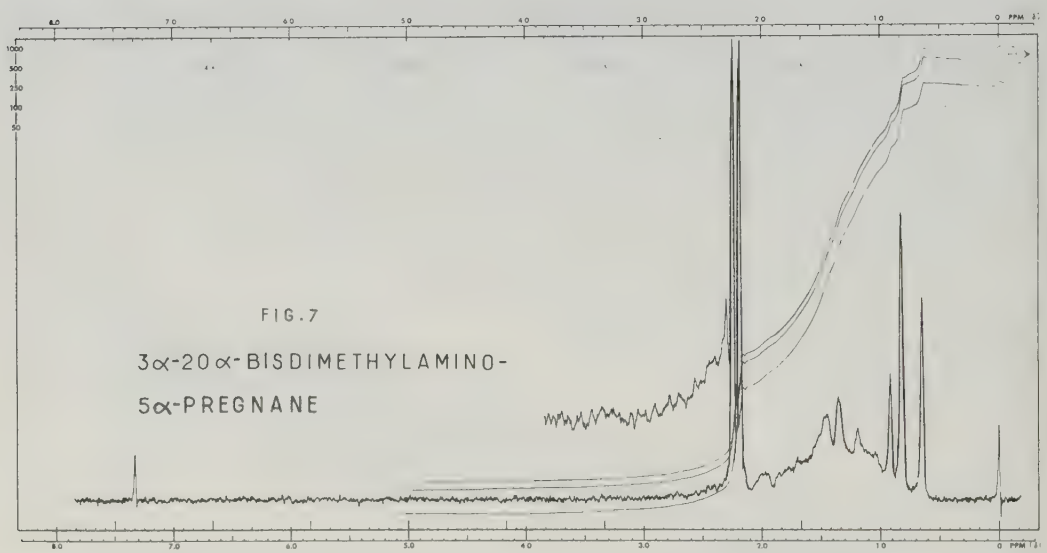


FIG. 7

3α-20α-BISDIMETHYLAMINO-5α-PREGNANE

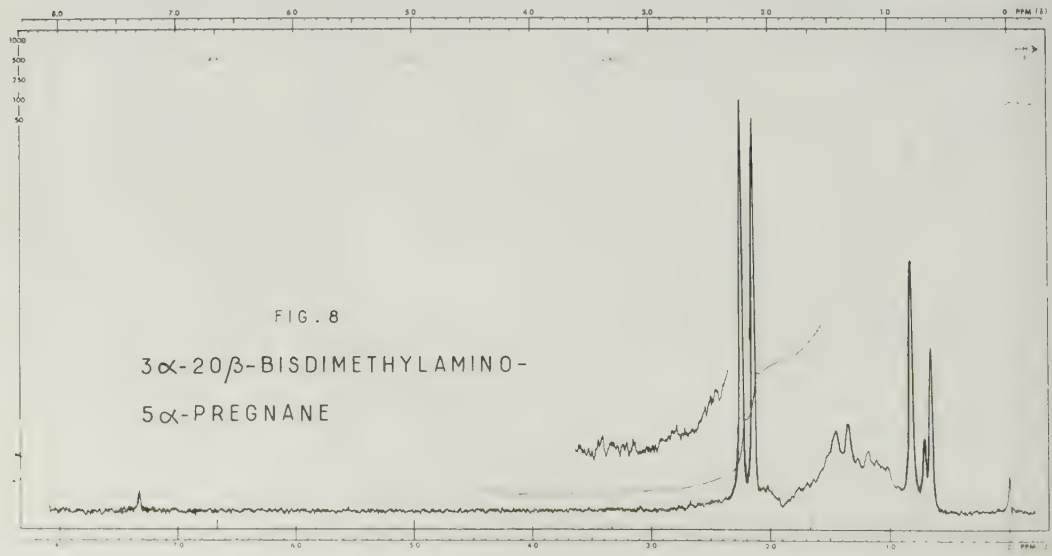


FIG. 8

3α-20β-BISDIMETHYLAMINO-5α-PREGNANE

B. Malouphylline.

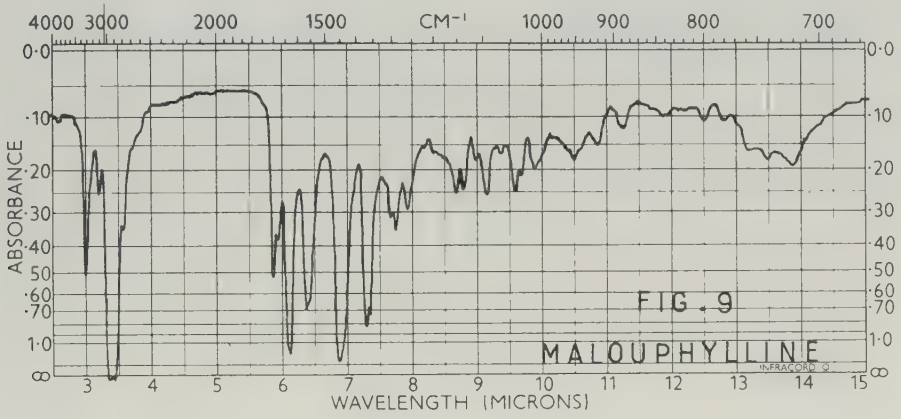
La malouphylline XXXII, F = 259-261°, $[\alpha]_D$ + 32 ($CHCl_3$ $c = 0,9$) est isolée par chromatographie des alcaloïdes totaux des feuilles de *Malouetia bequaertiana*. Insoluble dans l'éther, soluble dans le chloroforme, le chlorure de méthylène, elle cristallise de ses solutions dans le méthanol.

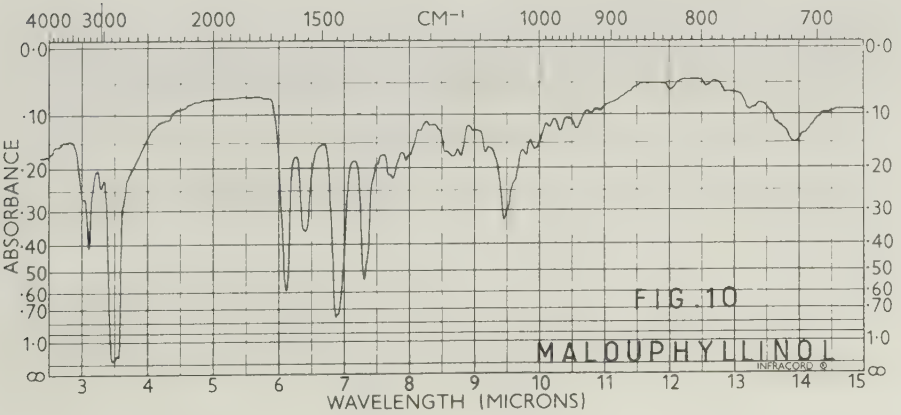
Elle répond à la formule brute $C_{25}H_{42}O_2N_2$.

Par titrage au moyen de l'acide perchlorique en milieu non aqueux, on ne met en évidence qu'un seul azote basique.

Son spectre UV est transparent.

Son spectre IR présente les bandes d'absorption d'une fonction acétamide à 1 580, 1 642 et 1 653 cm^{-1} et d'un carbonyle à 1 720 cm^{-1}.





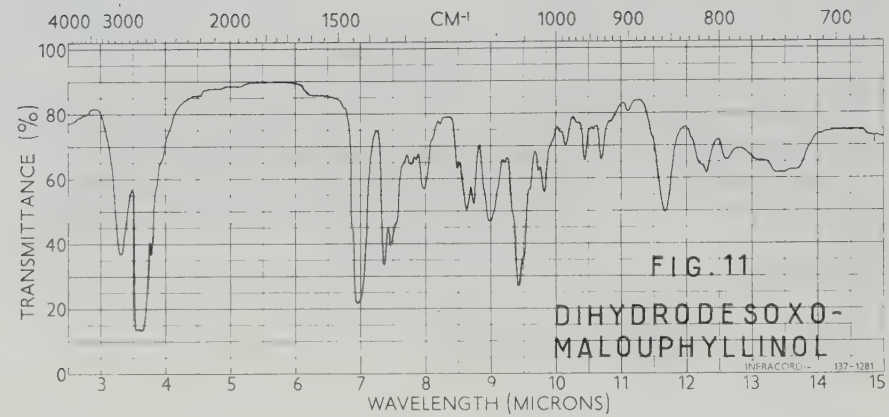


FIG. 11

DIHYDRODESOXO-MALOUPHYLLINOL

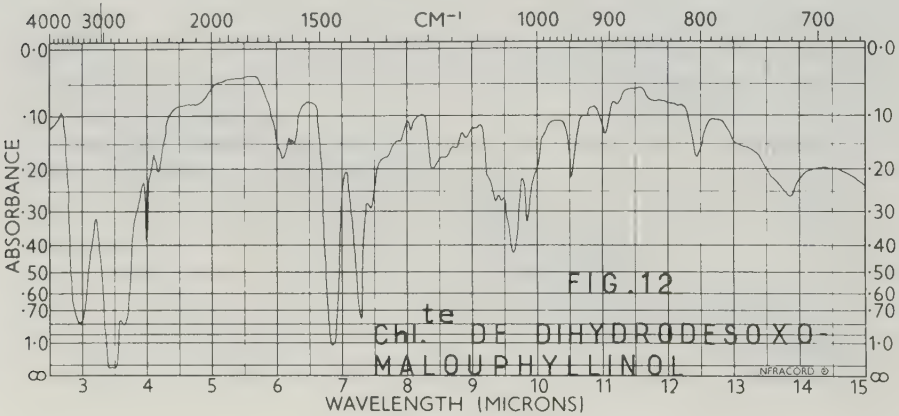


FIG. 12

te
Chl. DE DIHYDRODESOXO-MALOUPHYLLINOL

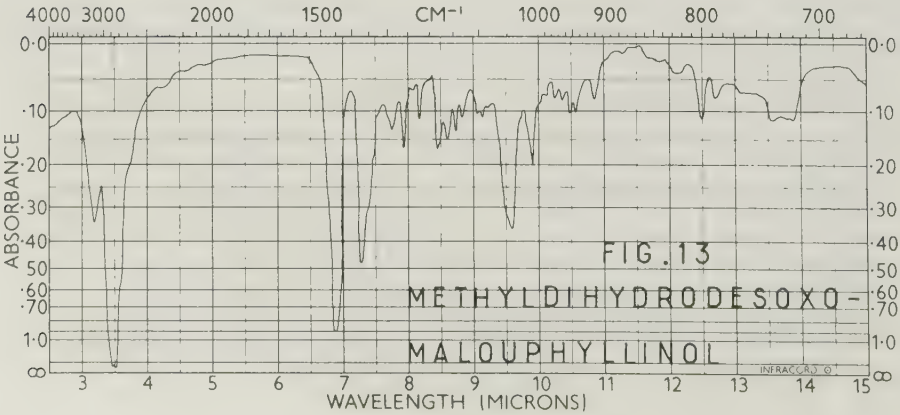


FIG. 13

METHYLDIHYDRODESOXO-MALOUPHYLLINOL

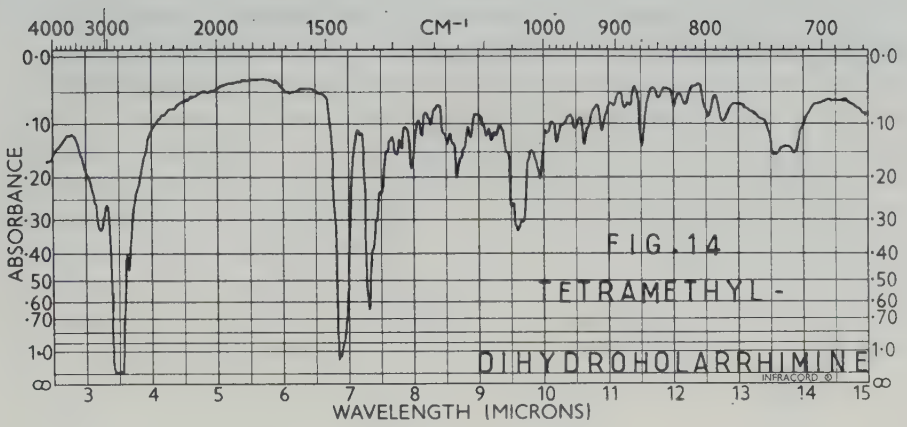


FIG. 14
TETRAMETHYL-
DIHYDROHOLARRHIMINE

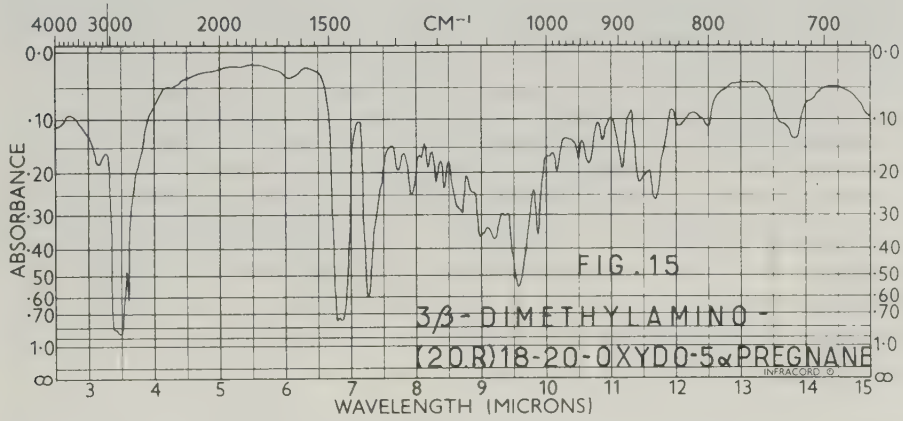


FIG. 15
3β-DIMETHYLAMINO-
(20R)18-20-OXYDO-5α PREGNANE

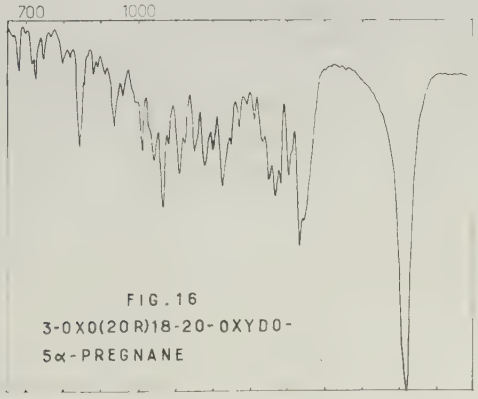


FIG. 16
3-OXO(20R)18-20-OXYDO-
5α-PREGNANE

La bande d'absorption à 1 720 cm^{-1} du groupement carbonyle disparaît dans le spectre du chlorhydrate de malouphylline, ce qui indique une interaction entre la fonction amine et le carbonyle du type

$$N: \rightarrow C=O \xrightarrow{H^+} \dot{N} - C - OH$$

L'examen du spectre IR ne permet pas de déterminer la nature exacte du groupement carbonyle, à savoir s'il s'agit d'un aldéhyde ou d'une cétone. Le spectre IR de la malouphylline présente bien une bande d'absorption à 2 775 cm^{-1} attribuable aux vibrations C—H de valence d'un groupement $\overset{\overset{O}{\|}}{CH}$, mais, les $-N(CH_3)_2$ donnent, dans beaucoup de cas, une bande d'absorption dans cette région.

La présence d'une fonction aldéhyde en 18 d'un stéroïde et la structure XXXII attribuée à la malouphylline ont été démontrées par la suite des réactions chimiques et l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire.

Réactions chimiques ayant permis la détermination de la structure de la malouphylline (tableau XI) :

— La réduction de la malouphylline, par le borohydrure de potassium, conduit à un alcool, le *malouphyllinol* XXXIII, F = 257°, $[\alpha]_D$ — 11° ($CHCl_3$, $c = 0{,}8$) de formule brute $C_{25}H_{44}O_2N_2$, dont le spectre IR indique la présence d'une fonction alcool (3 290 et 1 030 cm^{-1}) et d'une fonction acétamide (1 580, 1 642 et 1 653 cm^{-1}).

— La réduction de la malouphylline par l'hydrure d'aluminium-lithium, en solution dans le tétrahydrofuranne, conduit au *dihydrodésoxomalouphyllinol* XXXIV, diamino-alcool, F = 233°, $[\alpha]_D$ + 4 ($CHCl_3$, $c = 1$), de formule brute $C_{25}H_{46}ON_2$ dont les deux azotes basiques sont mis en évidence par la formation d'un dichlorhydrate. Une des fonctions amines est secondaire et provient de la réduction de la fonction acétamide (bande d'absorption IR du chlorhydrate NH_2^+ à 2 460 cm^{-1}). L'acétylation du dérivé XXXIV donne le dérivé XXXV, non obtenu cristallisé, mais, dont le spectre IR montre les bandes d'absorption d'une fonction ester à 1 740 et 1 230 cm^{-1}. et acétamide tertiaire à 1 650 cm^{-1}.

La fonction amine secondaire du *dihydrodésoxomalouphyllinol* XXXIV a été méthylée par le formol et l'acide formique, selon Eschweiler-Clarke, conduisant, après saponification, à la diamine tertiaire XXXVI, F = 210°, $[\alpha]_D$ + 6 ($CHCl_3$ $c = 1{,}2$) de formule brute $C_{26}H_{48}ON_2$.

L'action de l'iodure de méthyle sur la diamine tertiaire XXXVI ou *méthyldihydrodésoxomalouphyllinol* conduit au diiodométhylate XXXVII *a*. Par passage sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase OH , on obtient le dihydroxyde d'ammonium quaternaire XXXVII *b*, lequel, par dégradation d'Hofmann, fournit deux produits. Le premier de ces produits XXXVIII, diamine tertiaire, alcool F = 218°, $[\alpha]_D$ + 6 ($CHCl_3$ $c = 0,5$) de formule brute $C_{25}H_{46}ON_2$ a été identifié à la *tétraméthyldihydroholarrhimine* (17).

Le second produit XXXIX F = 115°, $[\alpha]_D$ — 8 ($CHCl_3$ $c = 1$) est monoazoté et ne possède ni fonction alcool, ni double liaison. Sa formule est $C_{23}H_{39}ON$. L'atome d'oxygène n'étant engagé ni dans un carbonyle, ni dans une fonction alcool, l'amine XXXIX comporte vraisemblablement un hétérocycle oxygéné. Sa structure a été démontrée de la façon suivante (tableau XII) :

— la déméthylation de l'amine XXXIX par la méthode de Von Braun au bromure de cyanogène (98) donne l'amine secondaire XL qui n'a pas été isolée cristallisée.

— la désamination oxydante selon Ruschig (88) de XL conduit à un produit cétonique non azoté, F = 148-149, $[\alpha]_D$ + 28 ($CHCl_3$ $c = 0,8$), de formule brute $C_{21}H_{32}O_2$.

Ce produit est identique à *l'oxydo*-(20 R) 18-20 *prégnan*-5α *one*-3 XLI précédemment préparé par Jeger et coll. (11). Les spectres IR des deux produits sont superposables et le point de fusion de leur mélange ne subit aucune dépression. L'examen du spectre IR de la cétone XLI montre les bandes d'absorption caractéristiques suivantes :

— 1 410 cm^{-1}	CH_2 en α d'un C = O en 3.
— 1 710 cm^{-1}	C = O en 3.
1 080 cm^{-1}	hétérocycle tétrahydrofurannique.

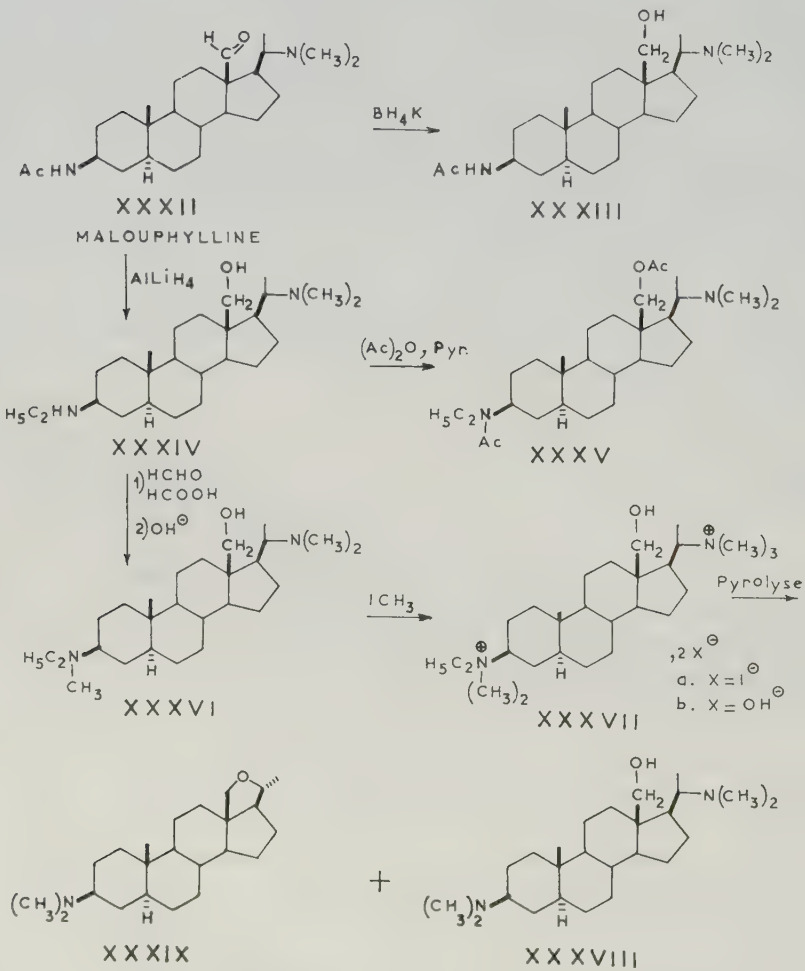
Cette suite de réactions démontre, en partie, la structure XXXII de la malouphylline. L'obtention de tétraméthyldihydroholarrhimine XXXVIII et de l'oxydo-(20 R) 18-20 prégnan-5α one-3 XLI, dérivés du prégnane-5α, fixe la nature du squelette de la malouphylline (tableau XI).

L'obtention de XXXVIII fixe, d'autre part, la position et la stéréochimie des groupements fonctionnels : la fonction alcool primaire en 18 de XXXVIII provient de la réduction d'une fonction aldéhyde en 18, les deux autres fonctions de la malouphylline (acétamide et amine tertiaire) sont en 3β et en 20α. Il reste à placer les positions respectives des fonctions acétamide et amine tertiaire.

L'interaction observée entre la fonction amine et la fonction aldéhyde,

dans le spectre IR du chlorhydrate de malouphylline, laisse à penser que la fonction amine tertiaire est en 20α.

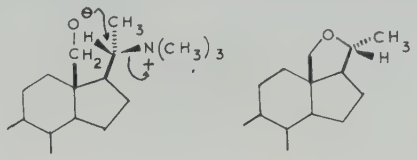
TABLEAU XI



Réactions ayant permis la détermination de la structure de la malouphylline.

L'insuccès de l'essai de désacétylation par simple chauffage dans le méthanol et l'acide sulfurique 2 N (68) du malouphyllinol XXXIII exclut la possibilité de la position de la fonction acétamide en 20α, au voisinage de la fonction alcool en 18, condition favorable pour une telle désacétylation.

L'obtention du groupe époxydo-18, 20 a lieu avec inversion de configuration selon le schéma suivant :



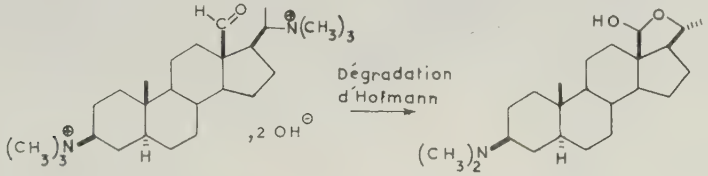
Sorm et Cerny (15, 17) avaient observé la formation d'un groupe époxydo-18, 20 lors de la pyrolyse des dihydroxydes d'hexaméthylholarrhiminium et hexaméthylholarrhidinium.

La dégradation d'Hofmann de XXXVII *b* sur le groupe $N-(CH_3)_2$ se fait avec attaque du CH_3 de la chaîne éthyle avec élimination d'éthylène et retour à l'amine tertiaire 3β.

La structure de la malouphylline est fixée sans ambiguïté par l'obtention de *chonemorphine* ou amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α VII, par réduction selon Wolff-Kishner de l'hydrazone de la malouphylline XLII. Le chauffage pendant vingt heures en présence de glycolate de sodium provoque la saponification du groupement acétamide avec passage à l'amine primaire (tableau XII).

Il est à noter que, lorsque l'on soumet à la pyrolyse pour une dégradation d'Hofmann, l'hydroxyde d'ammonium quaternaire XLIV *b* obtenu par iodométhylation de la malouphylline et obtention de la base par passage de l'iodométhylate XLIV *a* sur résine échangeuse d'ions IRA 410, on retrouve la malouphylline (tableau XII).

Par contre, Sorm et Cerny (14) effectuant une dégradation d'Hofmann sur l'aldéhyde LXV ont obtenu l'hémiacétal LXVI.



LXV LXVI

D'autre part, nous avions prévu la suite de réactions suivantes (tableau XIII) :

— la désamination oxydante selon Ruschig (88) du dihydrodésoxomalouphyllinol XXXIV pour obtenir le dérivé cétonique XLVII.

— la réduction par le borohydrure de potassium de XLVII et l'acétylation pour obtenir le dérivé XLVIII.

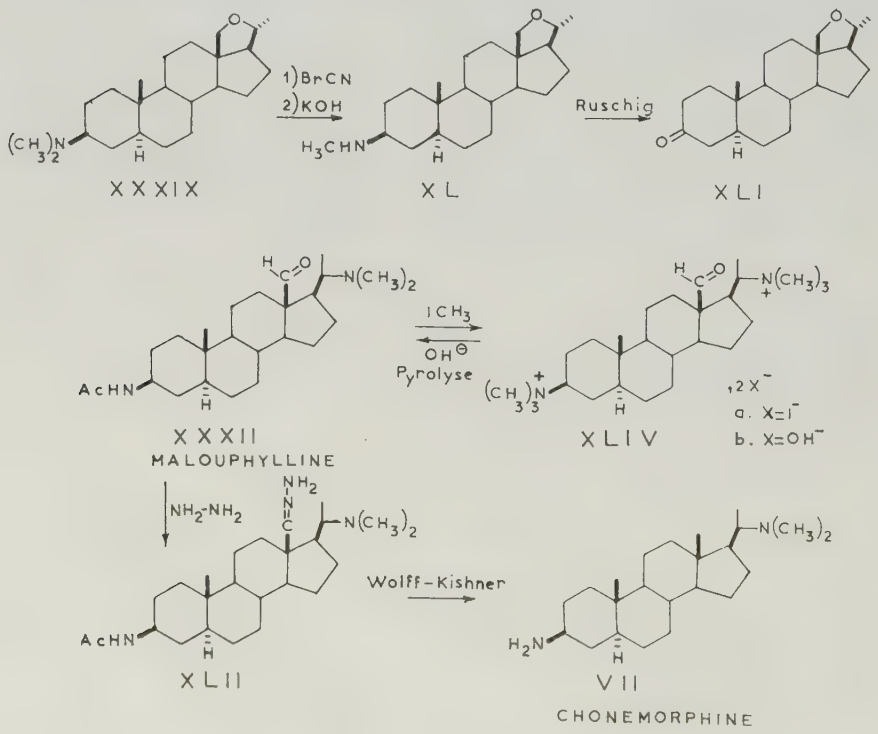
— la déméthylation selon Von Braun (98) de XLVIII pour obtenir l'amine secondaire XLIX.

— la désamination oxydante selon Ruschig (88) de l'amine secondaire XLIX aurait donné l'hémiacétal L, lequel aurait conduit, par oxydation chromique, à l'oxo-3 hydroxy-18 oïque-20 (20 R lactone-18,20) prégnane-5α (63, 64), LI, après réduction en diol-18,20β par l'hydrure d'aluminium-lithium.

La désamination oxydante selon Ruschig de XXXIV nous a donné le dérivé cétonique XLVII, difficilement cristallisable.

La réduction par le borohydrure de potassium de XLVII et l'acétyla-

TABLEAU XII



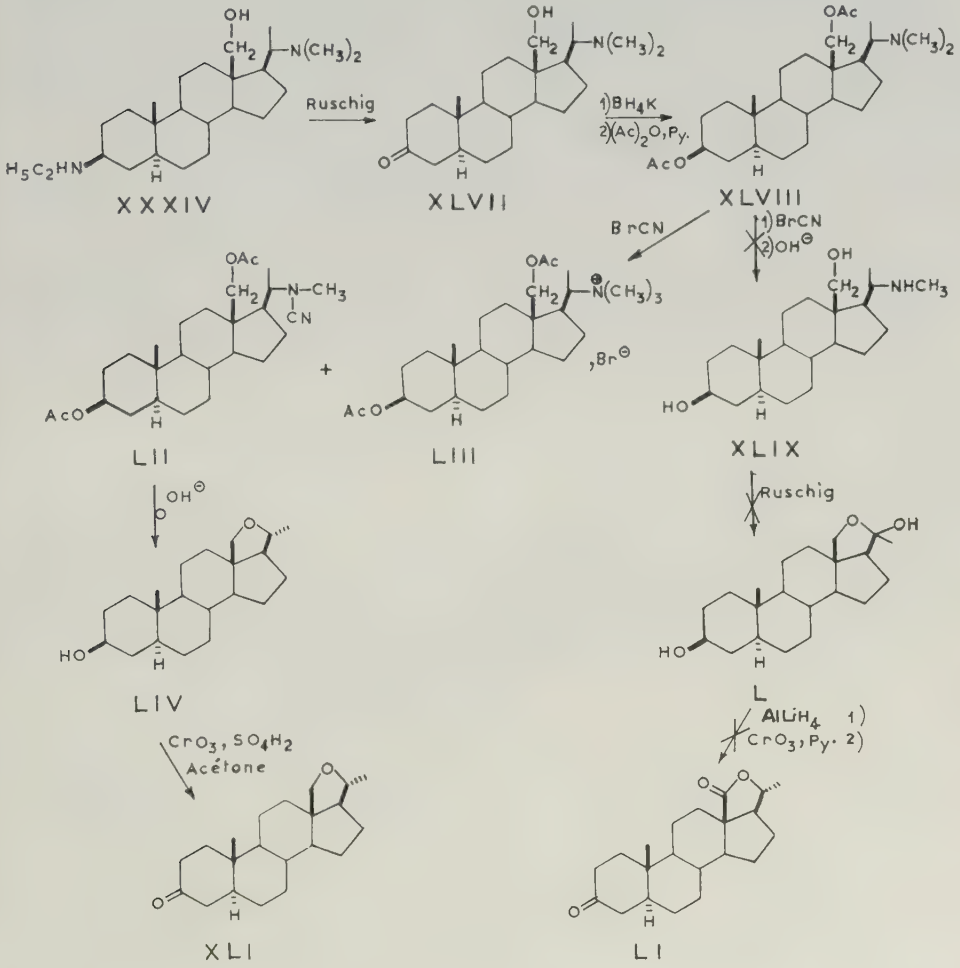
Réactions ayant permis la détermination de la structure de la malouphylline (Suite).

tion du dérivé réduit a fourni le dérivé XLVIII, non cristallisé, mais dont la présence des groupements fonctionnels a été vérifiée par l'étude des spectres IR et de R.M.N.

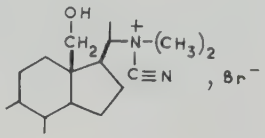
L'action du bromure de cyanogène sur XLVIII fournit normalement deux produits : l'un, LII, soluble dans l'éther, possède, au spectre IR, une bande d'absorption à 2 200 cm^{-1}, caractéristique d'une fonction cyanamide $C \equiv N$; l'autre, LIII, insoluble dans l'éther, correspond au sel d'ammonium quaternaire, produit secondaire de la réaction.

Le chauffage de LII, en présence de potasse éthanolique, au lieu de donner l'amine secondaire attendue XLIX, fournit un produit non azoté LIV qui, par oxydation sulfochromique à froid dans l'acétone, conduit à l'oxydo-(20 R)-18, 20 prégnan-5α one-3 (tableau XIII).

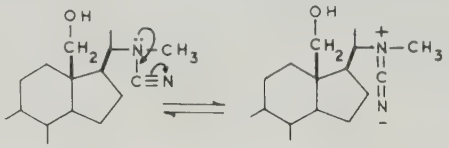
TABLEAU XIII



Cerny (14), en faisant une réaction de Von Braun sur la tétraméthyldihydroholarrhimine LV, a obtenu également un dérivé oxydo-(20 R) 18, 20, dont il explique la formation à partir du composé d'addition :



Mais, comme nous avons pu isoler la cyanamide, il semble qu'il faille faire intervenir l'isomérisation de la cyanamide en isocyanamide et le mécanisme suivant :

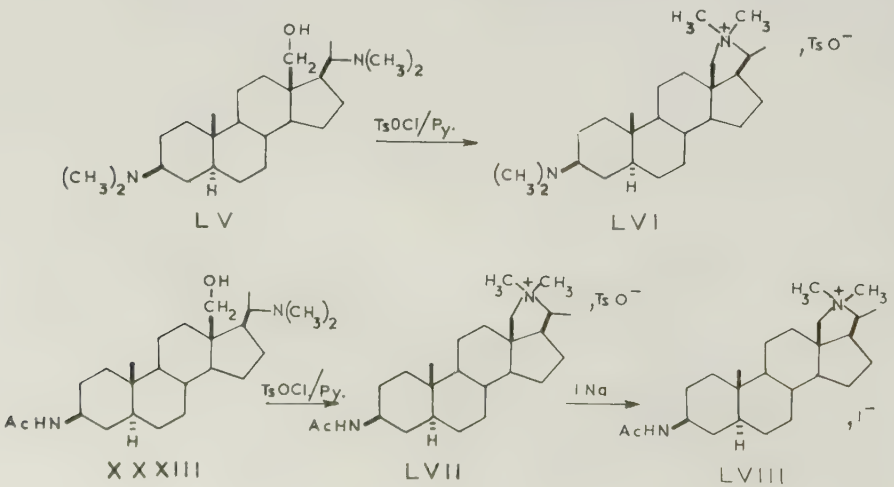


Passage de la malouphylline au système conanine.

Une application des particularités structurales de la malouphylline a été faite par le passage au système conanine, à partir de la malouphylline XXXII, ce qui procure, d'ailleurs, une preuve supplémentaire pour sa structure (tableau XIV).

TABLEAU XIV

Passage au système conanine à partir du malouphyllinol XXXIII.



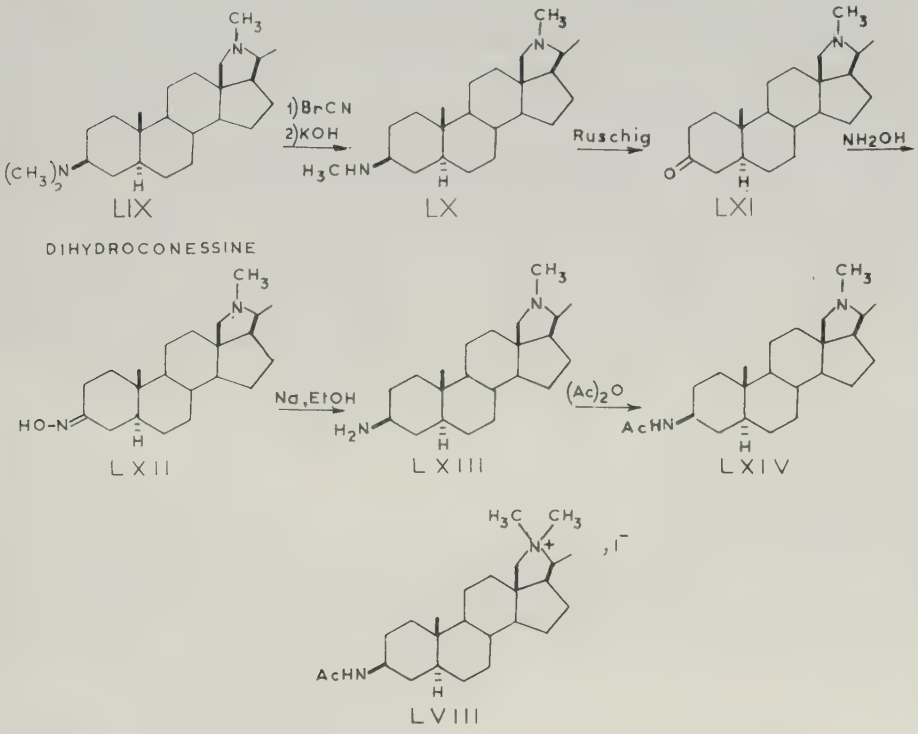
Sorm et Labler (67) étaient passés de la tétraméthyldihydroholarrhimine LV au système dihydroconessine, par l'action du chlorure de l'acide paratoluène-sulfonique, qui fournit le paratoluène sulfonate de monométhyldihydroconessine LVI.

L'action du chlorure de l'acide *p*-toluène sulfonique, en présence de pyridine sur le malouphyllinol XXXIII, conduit au dérivé LVII, soluble dans l'eau.

L'action de l'iodure de sodium, dans l'acétone, sur LVII, conduit à l'iodométhylate de N-Acétyldihydroconamine LVIII, identique à celui

TABLEAU XV

Synthèse de l'acétamido-3β méthylconaninium LVIII à partir de la dihydroconessine.



préparé à partir de la dihydroconessine. Les spectres IR et de R.M.N. des deux produits sont identiques.

La synthèse de l'iodométhylate de N-Acétyldihydroconamine LVIII a été faite de la façon suivante (tableau XV) :

— la déméthylation par le bromure de cyanogène selon Von Braun de la dihydroconessine LIX conduit à la dihydroisoconessimine LX (41).

— la désamination oxydante selon Ruschig de LX conduit à la conanone LXI (11, 18) dont l'oxime LXII a été réduite par le sodium et l'éthanol en dihydroconamine LXIII ou amino-3β conanine.

— l'action de l'anhydride acétique sur la dihydroconamine LXIII fournit la N-Acétyldihydroconamine LXIV.

— l'action de l'iodure de méthyle sur LXIV conduit à l'iodométhylate de N-Acétyldihydroconamine attendu LVIII.

— la formation du cycle azoté type conanine à partir du malouphyllinol XXXIII peut être expliqué par le schéma suivant :

ÉTUDE DES SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DE LA MALOUPHYLLINE XXXII ET DE MALOUPHYLLINOL XXXIII

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de la malouphylline a été d'une grande utilité dans l'établissement de sa structure. L'examen de ce spectre confirme la nature des trois groupements fonctionnels atta-

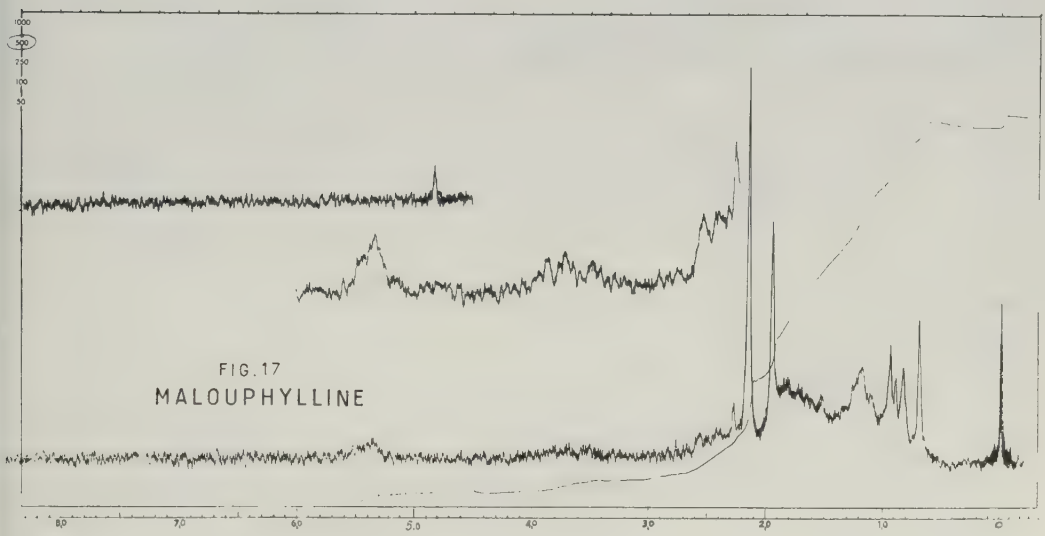


FIG. 17
MALOUPHYLLINE

chés à la molécule stéroïde (fig. 17) :

— un singulet à δ 1,96 correspond aux trois protons du groupe $COCH_3$;

— un singulet à δ 2,16 représente les six protons de l'amine tertiaire — $N(CH_3)_2$;

— un singulet dans les champs très faibles à δ 9,70 caractéristique du proton aldéhydique.

L'examen de la région des groupes méthyles —C—CH_3 de la molécule stéroïde montre :

— un doublet à δ 0,898 ($J = 6,7$ *cps*) correspondant au méthyle en 21 dédoublé par l'hydrogène en 20;

— un singulet à δ 0,706 qui, d'après les résultats chimiques, doit correspondre au CH_3 en 19, mais qui, d'après les données de la bibliographie (102), devrait être le méthyle en 18.

L'absence de signal d'un troisième méthyle confirme son remplacement par une fonction aldéhyde.

Le déplacement vers les champs forts du signal du méthyle en 19,

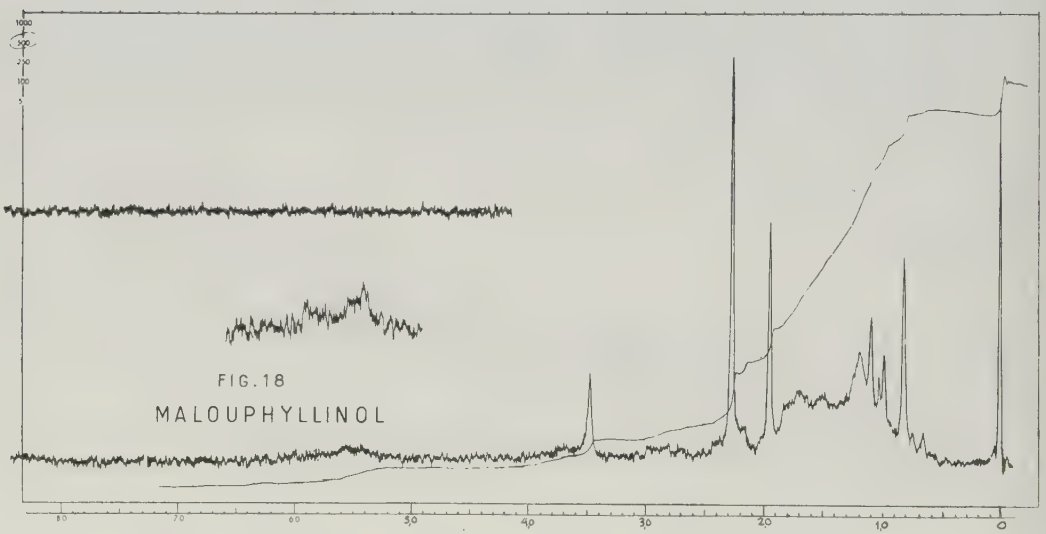


FIG. 18

MALOUPHYLLINOL

ainsi que de ceux des autres groupements, doit être attribué à une anisotropie résultant de la présence du groupe C = O. Ceci est confirmé par l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du malouphyllinol XXXIII qui présente (fig. 18) :

— à δ 3,46 un singulet correspondant aux deux protons d'un CH_2 liés à une fonction alcool primaire, CH_2—OH, alors que le signal du proton aldéhydique a disparu. L'absence de dédoublement de ce signal confirme que la fonction alcool primaire est attachée à un carbone tétrasubstitué;

— à δ 2,26, le singulet des six protons de la fonction amine tertiaire, nettement déplacé vers les champs faibles par rapport à la malouphylline;

— à δ 1,946, le singulet des trois protons du groupe $CO — CH_3$, peu modifié par rapport à la malouphylline.

— la position des signaux des $C — CH_3$ est nettement déplacée vers les champs faibles : le signal du CH_3 en 21 se trouve à δ 1,037 ($J = 6{,}8$ *cps*) et celui du CH_3 en 19 se trouve à δ 0,817, position normale d'un CH_3 en 19 d'un stéroïde (102).

On observe les mêmes phénomènes lorsqu'on étudie les spectres de résonance magnétique nucléaire de la tétraméthyldihydroholarrhimine

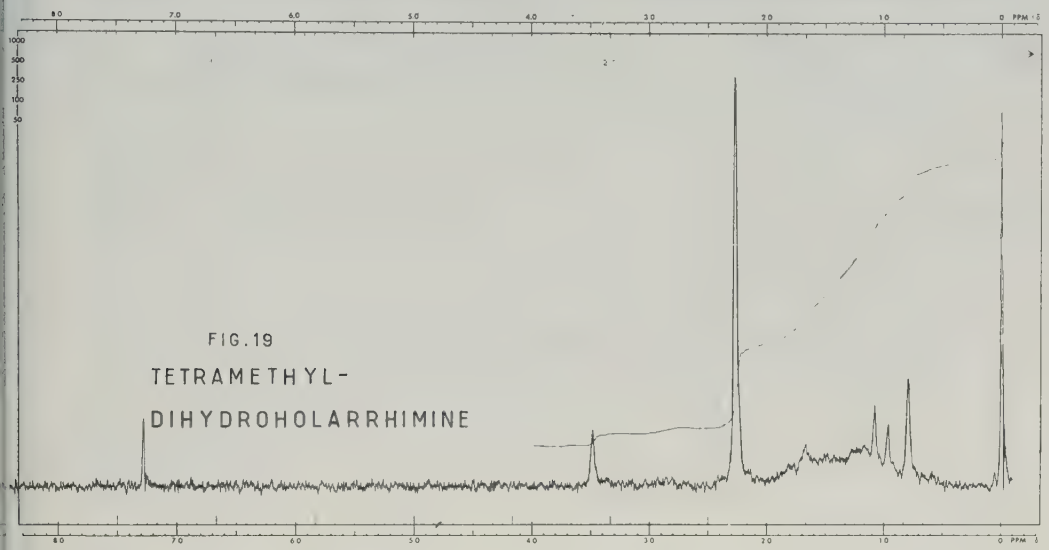


FIG. 19
TETRAMETHYL-
DIHYDROHOLARRHIMINE

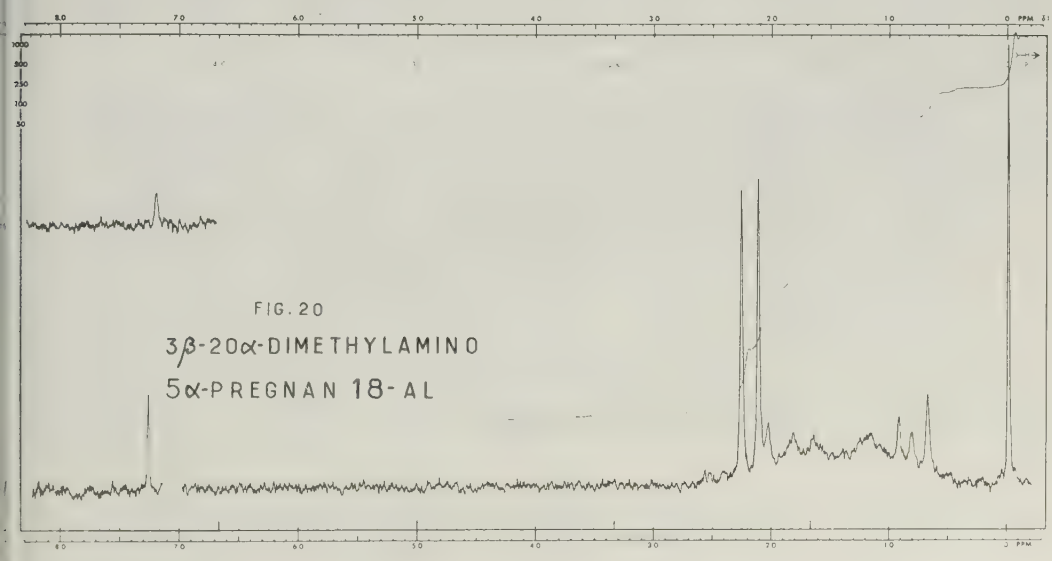
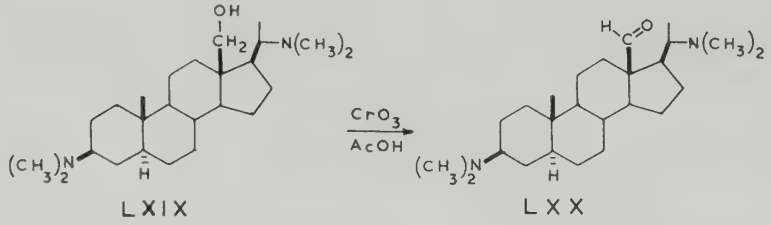


FIG. 20
3β-20α-DIMETHYLAMINO
5α-PREGNAN 18-AL

LXIX (fig. 20) et de l'aldéhyde LXX correspondant (fig. 19) obtenu par oxydation chromique en milieu acétique (17).



LXIX LXX

L'examen du spectre de R.M.N. de la tétraméthyldihydroholarrhimine LXIX montre :

— à δ 3,48, le signal des deux protons de la fonction alcool primaire;

— à δ 2,26, un singulet correspondant aux douze protons des deux fonctions amines tertiaires $N(CH_3)_2$;

— à δ 1,02, le doublet du CH_3 en 21 ($J = 6,5$ *cps*);

— à δ 0,79, le signal du CH_3 en 19.

L'examen du spectre de R.M.N. de l'aldéhyde LXX montre un déplacement vers les champs forts de la plupart de ces signaux :

— à δ 9,70, le singulet caractéristique du proton aldéhydique;

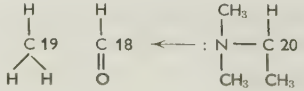
— à δ 2,25, un singulet correspondant aux six protons d'une fonction amine tertiaire, la moins influencée par le carbonyle, donc la fonction $N-(CH_3)_2$ en 3;

— à δ 2,016, le singulet des six protons du groupe $N-(CH_3)_2$ en 20;

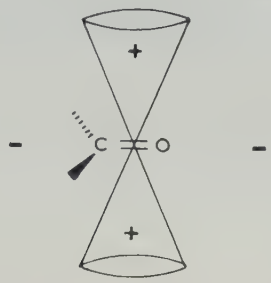
— à δ 0,85, le signal du doublet du CH_3 en 21 ($J = 6,5$ *cps*);

— à δ 0,670, le singulet du CH_3 en 19.

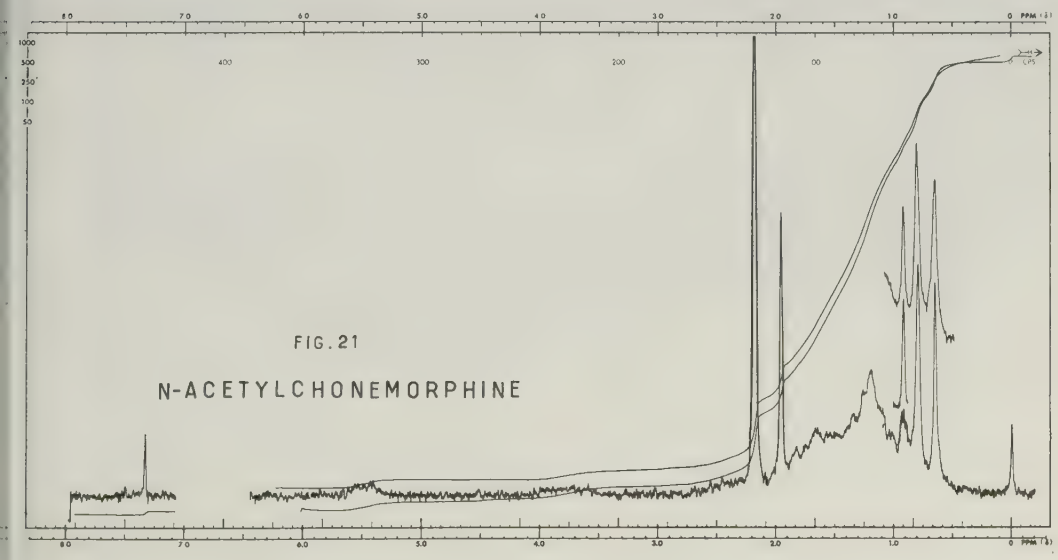
L'influence, à distance, du groupe C = O de la fonction aldéhyde en 18, dans le déplacement vers les champs forts des signaux des protons des méthyles de la fonction amine en 20 et des méthyles en 19 et 21, correspond donc a une anisotropie diamagnétique. En effet, dans un modèle moléculaire, il est facile de constater que les liaisons C(10) — C(19), C(13) — C(18) et le carbone C(20) sont dans un même plan, perpendiculaire au plan de la molécule stéroïde. Il existe une interaction entre la fonction amine tertiaire et la fonction aldéhyde tendant à placer le groupe C = O perpendiculaire au plan C(19), C(18), C(20), alors que la liaison $C(20)-N-(CH_3)_2$ vient se placer dans ce plan :



On sait (45) que la double liaison d'un carbonyle découpe l'espace en deux zones d'influence, l'une positive, correspondant à un déplacement vers les champs forts (shielding effect), l'autre négative, correspondant à un déplacement vers les champs faibles (unshielding effect).



Les différents méthyles de la malouphylline et de l'aldéhyde LXX en C 19 — C 21 et ceux de la fonction amine tertiaire en 20 étant compris dans la zone du « shielding effect » sont déplacés vers les champs forts. L'influence du carbonyle n'existant plus dans le malouphyllinol et la tétraméthyldihydroholarrhimine, les signaux de ces différents groupements reviennent à des positions normales, telles que celles observées dans le spectre de R.M.N. de l'acétylchonemorphine (fig. 21).



Le tableau XVI indique les positions de ces signaux ainsi que les déplacements dus à l'influence du groupe carbonyle.

On remarquera que le déplacement des différents groupes est, dans l'ordre, CH_3 21, CH_3 19, $(CH_3)_2N$, les valeurs étant cependant voisines les unes des autres. En effet, ces différents groupements sont, dans l'espace, approximativement à la même distance de la double liaison C = O. Les deux méthyles de la fonction amine tertiaire sont équivalents par libre rotation. Quant à l'influence sur le groupe NH — CO — CH_3, plus éloigné

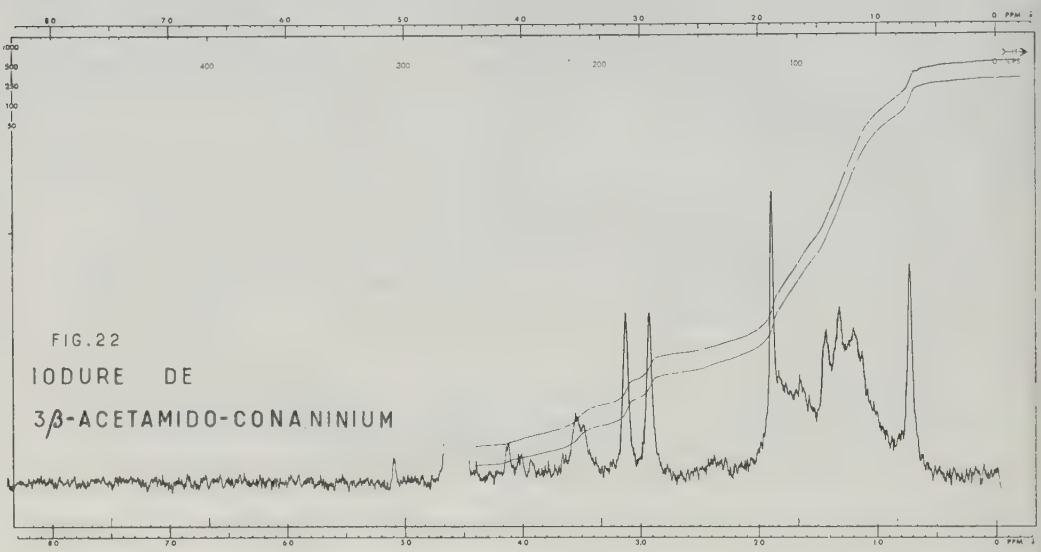
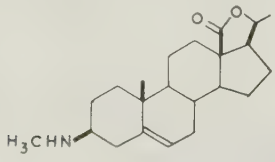


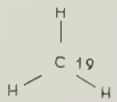
FIG. 22
IODURE DE
3β-ACETAMIDO-CONANINIUM

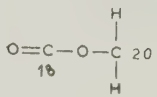
dans l'espace, elle est pratiquement négligeable. Ce groupe serait, d'ailleurs, placé dans une zone de déplacement vers les champs faibles.

Il est intéressant de comparer l'influence du carbonyle aldéhydique de la malouphylline à celle du carbonyle lactonique de la paravallarine (69) alcaloïde du *Paravallaris microphylla* LXXI, dans laquelle la situation est exactement inverse.



LXXI





Du fait de la rigidité du cycle lactonique, le groupe C = O est orienté dans le plan 19, 18, 20 et les groupes méthyles en 19 et en 21 se trouvent dans une zone d'anisotropie négative (paramagnétique),

TABLEAU XVI

	Malouphylline I	Malouphyllinol II	II-I	Aldéhyde LXX, III	Tétraméthyldihydroholarhimine, IV	IV-III	Paravallarine
CH_3 19	0,706	0,817	+ 0,111	0,670	0,792	+ 0,152	1,06
CH_3 21	0,898	1,037	+ 0,139	0,85	1,01	+ 0,16	1,28
$N(CH_3)_2$ en 20.....	2,160	2,268	+ 0,108	2,016	2,26	+ 0,144	
$N(CH_3)_2$ en 3.....	—	—	—	2,25	2,26	+ 0,01	
— CO — CH_3	1,960	1,946	— 0,014	—	—	—	
NHCOR.....	5,37	5,37	± 0,00	—	—	—	

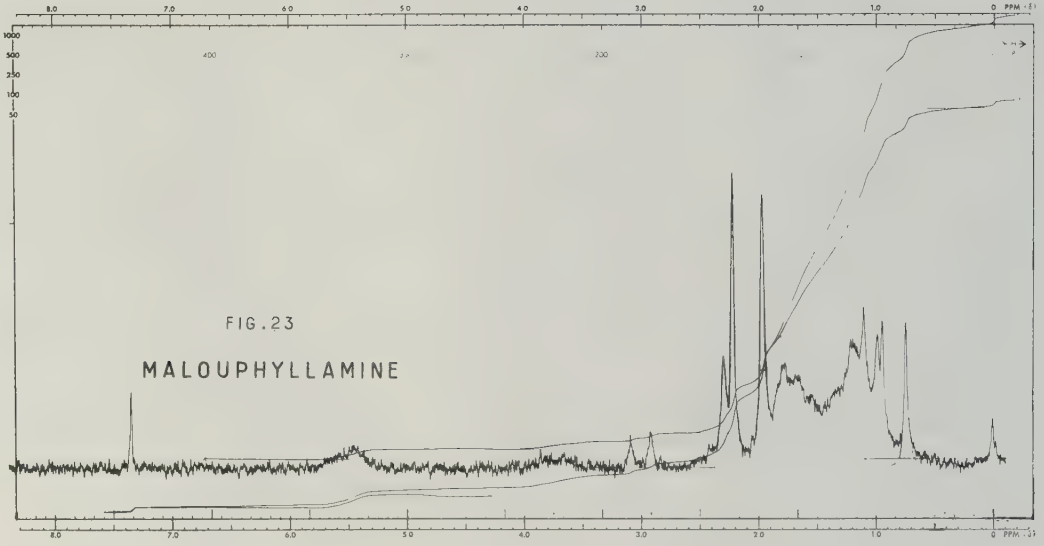


FIG. 23

MALOUPHYLLAMINE

c'est-à-dire que les signaux correspondants se trouvent déplacés vers les champs faibles :

— 1,06 pour le méthyle en 19
— 1,28 pour le méthyle en 21 ($J = 4{,}76$ *cps*).

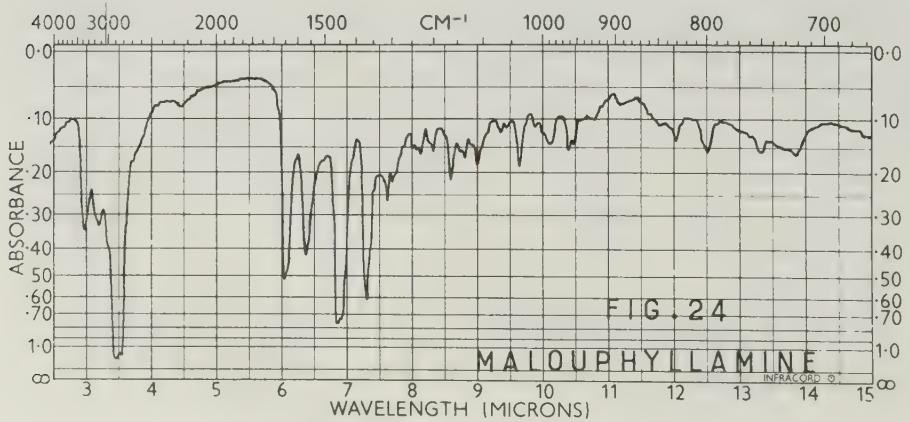
Dans le cas de la paravallarine, il est nécessaire d'envisager l'influence de la double liaison en 5 qui se fait dans le même sens que celle du groupement C = O de la lactone.

— les spectres de R.M.N. ont été exécutés avec le spectromètre Varian A 60, en utilisant $CDCl_3$ comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en *p.p.m.* à partir du signal du tétraméthylsilane pris comme zéro de référence ;

— l'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire de la malouphylline confirme donc la structure XXXII établie par voie chimique et qui en fait l'acétamido-3β diméthylamino-20α prégnan-5α al-18.

C. Malouphyllamine.

La malouphyllamine LXXII, F = 219-220°, $[\alpha]_D$ + 42 ($CHCl_3$ $c = 1$) est isolée par chromatographie des alcaloïdes des feuilles de *Malouetia bequaertiana*. Elle répond à la formule brute $C_{24}H_{40}ON_2$. Son spectre UV est transparent entre 200 et 400 mμ. Son spectre IR présente des bandes d'absorption à 1 580, 1 642 et 1 653 cm^{-1}, caractéristiques d'une fonction acétamide (fig. 24).



Elle ne possède qu'un seul azote basique et le spectre IR du chlorhydrate (fig. 25) présente à 2 685 cm^{-1} une bande d'absorption NH^+ caractéristique des chlorhydrates d'amines tertiaires.

La réduction de la malouphyllamine par l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofuranne conduit à la diamine LXXIII dont le spectre IR montre la disparition du groupe acétamide. Le spectre IR

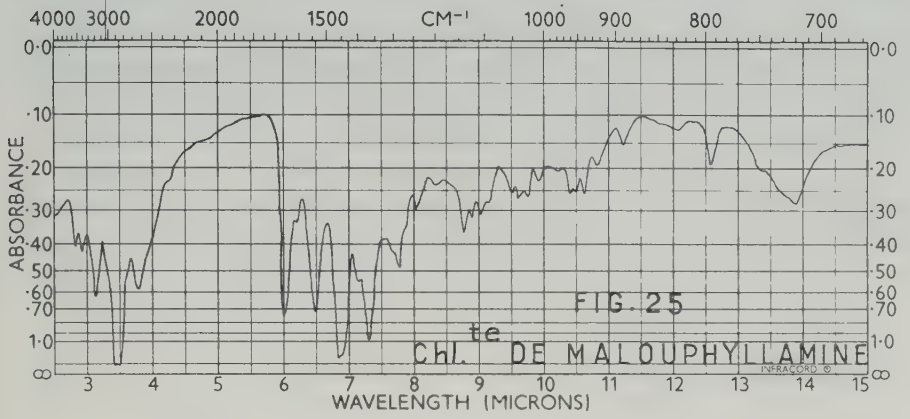


FIG. 25

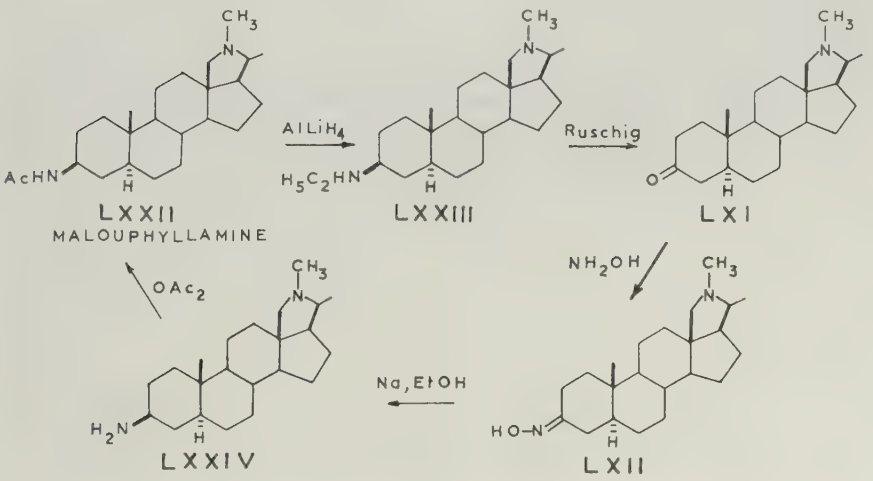
Chl. te DE MALOUPHYLLAMINE

du dichlorhydrate de la diamine LXXIII présente à 2 490 cm^{-1} une bande NH_2^+ caractéristique d'un chlorhydrate d'amine secondaire, le groupe $NHCOCH_3$ ayant été réduit en NHC_2H_5 (tableau XVII).

La désamination oxydante selon Ruschig de LXXIII conduit à l'oxo-3 conanine-5α, LXI, précédemment synthétisée (tableau XV, tableau XVII).

TABLEAU XVII

Détermination de la structure de la malouphyllamine.



Ce résultat fixe la nature du squelette de la malouphyllamine. Il reste à déterminer la stéréochimie du groupement acétamide en 3, ce qui est fait par la synthèse partielle de la malouphyllamine, à partir de l'oxo-3 conanine. L'oxime LXII de l'oxo-3 conanine conduit par réduction par le sodium et l'éthanol, de façon prépondérante, à l'amino-3β conanine-5α, LXXIV, lequel, par acétylation, donne l'acétamido-3β conanine-5α, identique à la malouphyllamine (tableau XVII), et dont la synthèse avait été précédemment effectuée (tableau XV).

D'autre part, cette structure est confirmée par l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire et du spectre de masse de la malouphyllamine.

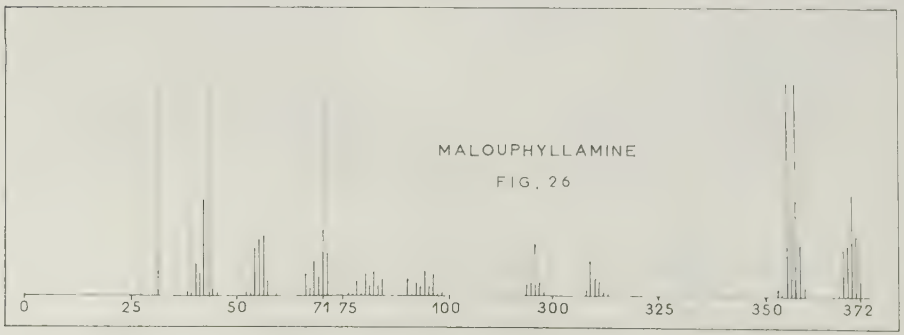
Le spectre de résonance magnétique nucléaire de la malouphyllamine présente les caractéristiques suivantes :

— à δ 0,75 *p.p.m.*, le signal du CH_3 en 19;
— à δ 1,03 *p.p.m.*, le doublet du CH_3 en 21 (J = 6,5 *cps*);
— à δ 1,97 *p.p.m.*, le singulet des trois protons du groupe CO — CH_3;
— à δ 2,23 *p.p.m.*, le singulet des trois protons du groupe N — CH_3;
— à δ 2,93 et 3,10 *p.p.m.*, deux signaux ne représentant qu'un seul hydrogène à l'intégration (J = 10,5).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de la dihydroconessine présente des caractéristiques comparables :

— à δ 0,74 *p.p.m.*, le singulet du CH_3 en 19;
— à δ 1,02 *p.p.m.*, le doublet du CH_3 en 21 (J = 7 cps);
— à δ 2,21 *p.p.m.*, le singulet des trois protons du groupe N — CH_3 intracyclique;
— à δ 2,31 *p.p.m.*, le singulet des six protons du groupe $N(CH_3)_2$.
— à δ 2,90 et 3,08 *p.p.m.*, deux signaux ne représentant qu'un seul hydrogène et qui doit être, étant donné surtout la forte constante de couplage (J = 10,5), la partie A d'un système AB, dû aux deux protons du CH_2 en 18, en α de l'azote.

On retrouve les mêmes positions des différents signaux dans le spectre de R.M.N. de la latifoline (51) ou hydroxy-3β conanine-Δ 5 alcaloïde isolé

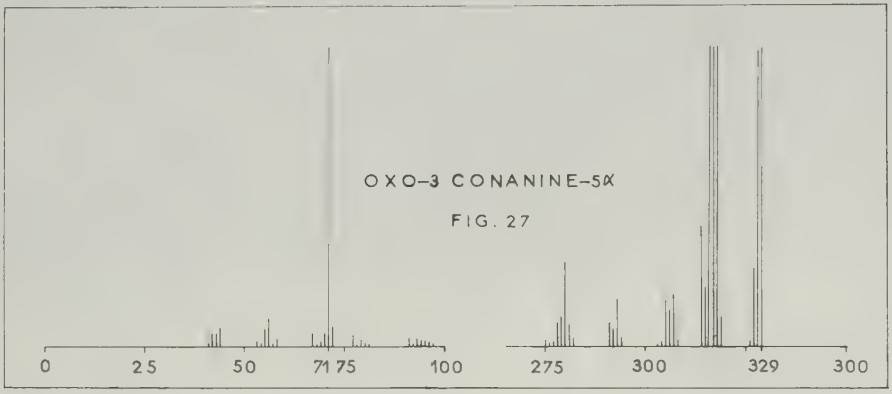


des écorces de troncs de *Funtumia latifolia*, où le doublet du CH_3 en 21 se trouve à δ 1,04 *ppm* (J = 6,5 *cps*), le singulet du $N-CH_3$ δ 2,23 *p.p.m.* et la partie A du système AB, dû aux deux protons du CH_2 en 18 est à 2,94 et 3,10 *p.p.m.* (3,02 *p.p.m.* — J = 10,5 *cps*).

Le spectre de masse de la malouphyllamine donne le pic du poids moléculaire à 372 et un pic très fort à $m/e = 71$ (fig. 26).

L'étude systématique des spectres de masse des stéroïdes aminés qui a été entreprise dans notre laboratoire a permis de faire les constatations suivantes :

— les spectres de masse des dérivés aminés étudiés, appartenant au système conanine (dihydroconessine, acétamido-3β conanine-5α, oxo-3 conanine-5α, malouphyllamine) présentent un pic très important à $m/e = 71$, correspondant à une coupure entre les carbones 18 et 13 d'une part, 20 et 17 d'autre part (fig. 27).

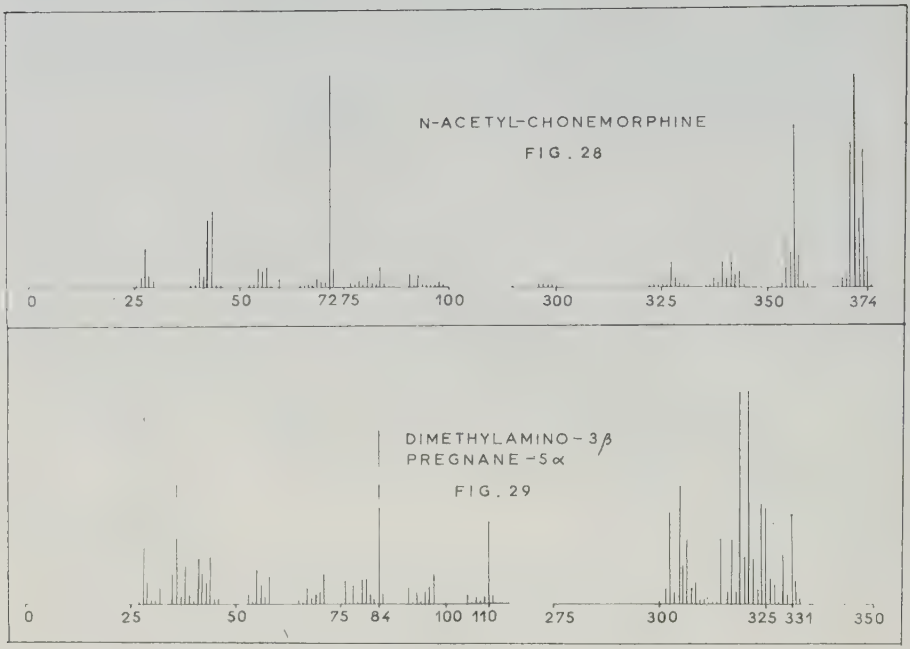


— les spectres de masse des stéroïdes possèdant un groupement diméthylamino en 20 (*bis*-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α, acétamido-3β diméthylamino-20α prégnane-5α, malouphylline) présentent un pic très important à $m/e = 72$ correspondant à une coupure entre les carbones 17 et 20 (fig. 28).

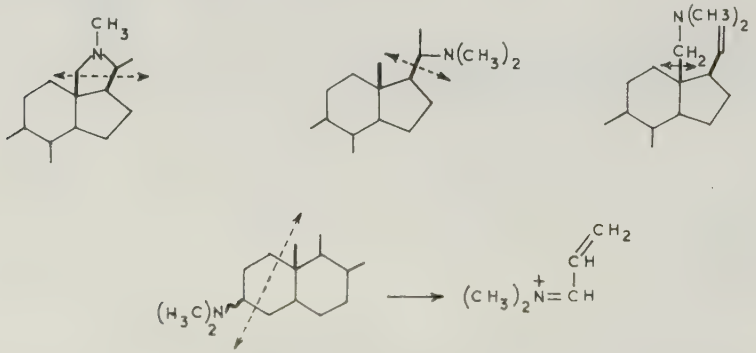
— les spectres de masse des stéroïdes étudiés possédant une fonction diméthylamino en 3 (*bis*-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α, diméthylamino-3β prégnane-5α, dihydroconessine) présentent deux pics principaux à $m/e = 84$ et 110. Le premier correspond vraisemblablement à une coupure entre les carbone 3 et 4 d'une part, 10 et 1 d'autre part, avec formation de l'ion $(CH_3)_2 - \overset{+}{N} = CH - CH = CH_2$ par perte d'un atome d'hydrogène. Le pic 110 n'est pas encore expliqué (fig. 29).

— le spectre de masse du *bis*-diméthylamino-3β-18 pregn-5α ène-20 seul exemple étudié de stéroïde aminé en 18, présente, outre les pics à 84

et 110 dus au groupe $N(CH_3)_2$ en 3, un pic à $m/e = 58$, provenant de la coupure entre les carbone 13 et 18.



Les différentes coupures sont représentées dans le schéma suivant :



L'appartenance de la malouphyllamine au groupe des dérivés de la conanine se trouve vérifiée par la présence du pic $m/e = 71$ dans le spectre de masse.

L'ensemble des réaction chimiques de dégradation et de synthèse et l'étude des spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire sont en accord pour attribuer à la malouphyllamine la formule LXXII qui en fait l'acétamido-3β conanine-5α.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont corrigés et pris en tube capillaire.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en microtubes de 1 *dm* avec le polarimètre Zeiss et en microcuves de 0,05 *dm* avec le polarimètre électronique Jouan, pour la raie D du sodium.

Les spectres IR ont été effectués (produit en suspension dans le nujol, ou en pastille KBr) sur spectrographe Infracord Perkin-Elmer ou sur Unicam.

Les spectres UV ont été déterminés en solution dans l'éthanol avec le spectrophotomètre de Jobin et Yvon.

Les spectres de R.M.N. ont été effectués sur appareil Varian A 60, produit en solution dans $CDCl_3$, le signal du tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, ou en solution dans l'eau lourde, suivant les solubilités.

Les spectres de masse ont été effectués sur appareil Atlas Verk CH 4.

Extraction des Alcaloïdes du malouetia bequaertiana.

1) *Alcaloïdes des Écorces de troncs :*

3 kg d'écorces de tronc pulvérisées, après 24 h de macération dans l'éthanol à 70 c, sont épuisées par lixiviation avec 40 l. l'éthanol à 70 c. Les liqueurs sont concentrées sous pression réduite à une température inférieure à 40°. Le résidu aqueux est repris par de *l'eau acétique* à 1 % et lavé à trois reprises avec de l'éther de pétrole. Le résidu d'évaporation de l'éther de pétrole (0,75 g) présente un test de Mayer négatif. La solution aqueuse filtrée est alcalinisée à pH 9 par du carbonate disodique. Les bases libérées sont extraites, d'abord à l'éther, *bases A* (2,18 g), puis au chlorure de méthylène, *bases B* (1,18 g).

La solution aqueuse alcaline présentant un test de Mayer positif est filtrée et acidifiée par de l'acide chlorhydrique. On ajoute du réactif de Mayer concentré (Cl_2Hg 50 g — IK 200 g — OH_2 400 ml) jusqu'à fin de précipitation. Le précipité est recueilli sur Büchner et lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée chaude. Il est mis, ensuite, en suspension dans l'eau chaude et décomposé par un courant d'hydrogène sulfuré. Le précipité de sulfure de mercure est recueilli sur du papier filtre et lavé abondamment à l'eau distillée chaude jusqu'à ce que l'eau de lavage présente un test de Mayer négatif. La solution aqueuse d'iodure est concentrée sous vide, filtrée et passée sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase Cl^-. La solution aqueuse de chlorure obtenue est évaporée à sec et le résidu (4 g) est dissous dans de l'éthanol à 96 c et filtré sur 10 fois son poids d'alumine neutralisée à l'acide chlorhydrique. On ajoute goutte à goutte de l'acide perchlorique à 30 % à la solution éthanolique; le perchlorate de malouétine cristallise sous forme d'aiguilles. Après une cristallisation dans l'éthanol-acétone, on obtient 1,48 g de *perchlorate de malouétine* (rendement 0,5 g pour mille).

2) *Alcaloïdes des écorces de racines :*

3 kg d'écorces de racines pulvérisées sont traités de la même façon que les écorces de tronc. On obtient 0,908 g de *bases A*, 1,59 g de *bases B*, 9 g de *perchlorate de malouétine.*

Traitement des bases A des écorces de racines : (0,908 g).

— Par évaporation de la solution éthérée de bases A, 250 mg d'un produit blanc cristallisent spontanément. Après sublimation à 160°, sous

TABLEAU A

Chromatographie des bases A des écorces de racines de Malouetia bequaertiana.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-3	38 mg	
Chlorure de méthylène	4-5	205 mg	
Éther	6-10	105 mg	
Éther-éthanol 95-5	11-12	200 mg	après sublimation 50 mg produit F =179
Éther-éthanol 90-10	13	40 mg	après sublimation, 45 mg de *funtuphyllamine B* F = 205 (mélange)
Éther-éthanol 75-25	14	20 mg	
Éther-éthanol 1-1	15	10 mg	
Éthanol	16-17	25 mg	
Méthanol	18	25 mg	

0,01 mm Hg, on obtient 239 mg de *funtuphyllamine B*, F = 207°, qui sont recristallisés dans le méthanol.

— Les eaux-mères éthérées, 669 mg, sont chromatographiées sur 21 g d'alumine standardisée Merck, après dissolution dans 10 ml de benzène. On recueille l'éluat par fractions de 100 ml. Chaque fraction est distillée à sec et séchée sous vide. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau A.

— Les fractions 11-12 donnent, par sublimation, 50 mg d'un produit F = 179° dont le spectre IR présente une bande ester à 1 730 cm^{-1} et qui est un mélange de *funtuphyllamine B* et d'un *produit ester.*

La fraction 13, sublimée, donne 45 mg d'un mélange de *funtuphyllamine B* et d'un autre produit.

Les autres fractions ne sont pas cristallisables.

3) *Extraction des alcaloïdes des écorces de tiges.*

a) 2 lots de 100 g de poudre d'écorces de tiges sont épuisées par lixiviation avec de l'éthanol à 70 c, après macération de 24 h dans l'éthanol à 70 c. Le lixiviat est concentré au bain-marie à 40° sous pression réduite.

La solution aqueuse, reprise par de l'eau acétique à 1 %, est traitée à trois reprises par de l'éther de pétrole, puis alcalinisée à pH 9 par du carbonate disodique. L'éther permet d'extraire les *bases faibles A*, 335 mg pour le lot n° 1, 352 mg pour le lot n° 2, le chlorure de méthylène extrait les *bases B*, 90 mg pour le lot n° 1, 46 mg pour le lot n° 2.

Les solutions aqueuses, ainsi épuisées, sont traitées différemment.

Le lot n° 1 est acidifié par de l'acide chlorhydrique et les ammoniums quaternaires sont précipités sous forme d'iodomercurates par addition de réactif de Mayer concentré. Les iodomercurates recueillis sur Schott et lavés à l'eau distillée chaude sont décomposés par un courant d'hydrogène sulfuré. Les iodures obtenus sont passés sur résine IRA 410 en phase Cl^-. 663 mg de *perchlorate de malouétine* sont obtenus par addition d'acide perchlorique à la solution alcoolique de chlorure.

Le lot n° 2 est neutralisé par de l'acide chlorhydrique. On ajoute goutte à goutte une solution concentrée de perchlorate de sodium jusqu'à fin de précipitation. Le précipité de perchlorate de malouétine brut est recueilli sur Schott et lavé à l'eau distillée. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 990 mg de *perchlorate de malouétine.*

b) 1,94 kg de poudre d'écorces de tiges sont traités de la même façon que le lot n° 2 du paragraphe précédent. On obtient 5,1 g de bases A, 0,74 g de bases B et 15 g de *perchlorate de malouétine.*

Après précipitation du perchlorate de malouétine par le perchlorate de sodium, la solution aqueuse présente encore un test de Mayer positif. Elle est alors acidifiée par de l'acide chlorhydrique et les alcaloïdes restants sont précipités sous forme d'iodomercurates.

Chromatographie des bases A des écorces de tiges.

16,65 g de bases A provenant de l'extraction de 8 kg de poudre d'écorces de tiges sont dissous dans le benzène. 10,85 g d'insoluble dans le benzène sont séparés et le reste 5,8 g, sont chromatographiés sur 180 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 200 ml. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau B. Les fractions 14-15 (éther) donnent par cristallisation 60 mg d'un produit F = 135° qui, après recristallisation dans le méthanol, a F = 152° et dont le spectre IR présente une absorption dans la région des carbonyles à 1 710 cm^{-1}.

TABLEAU B

Chromatographie des bases A des écorces de tiges de Malouetia bequaertiana (5,8 g).

Éluant	Fractions	Poids	
C_6H_6	1-3	170 mg	Huile
C_6H_6 — CH_2Cl_2 99-1	4	30 mg	Huile
C_6H_6 — CH_2Cl_2 95-5	5-8	10 mg	Huile
CH_2Cl_2	9-13	90 mg	Huile jaune
Éther	14-18	520 mg	Les fractions 15 et 14 (150 mg) donnent un produit F = 152°, spectre IR C = O
Éther-éthanol 99-1	19-21	360 mg	par cristallisation dans l'éther donnent 25 mg de *malouphylline* F = 261°
Éther-éthanol 95-5	22-24	440 mg	Huile jaune
Éther-éthanol 9-1	25-27	290 mg	Huile rouge
Éthanol	28-30	350 mg	Huile rouge
Méthanol	31-32	410 mg	Huile jaune
Méthanol acétique	33	3,10 g	

Les fractions 19-21 (éther-éthanol 99-1) donnent, par cristallisation dans l'éther, 25 mg de *malouphylline*, F = 261°.

4) *Extraction des alcaloïdes des feuilles de malouetia bequaertiana Lot n° 1*

3 kg de poudre de feuilles sont épuisés par lixiviation avec de l'éthanol à 70 c. Le lixiviat est concentré au bain-marie à 40° sous pression réduite.

Le résidu aqueux obtenu est repris par 500 ml d'eau acétique à 10 %, lavé à trois reprises avec de l'éther de pétrole et filtré sur papier pour séparer la chlorophylle.

Le *filtrat* est alcalinisé par du carbonate disodique jusqu'à pH 9 et les bases libérées sont extraites par du chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène, lavé à l'eau distillée et séché sur sulfate de sodium, fournit par évaporation à sec 13,9 g d'alcaloïdes bruts.

Les *filtres* renfermant la chlorophylle retiennent par adsorption une partie des alcaloïdes. Ils sont traités par du méthanol acétique à 10 %. Après 24 h de contact, on dilue avec de l'eau, filtre sur papier et lave à l'éther de pétrole. La solution aqueuse acide est alcalinisée à pH 9 avec du carbonate disodique et extraite avec du chlorure de méthylène. L'évaporation à sec du chlorure de méthylène fournit 2,3 g d'alcaloïdes bruts.

L'ensemble des alcaloïdes bruts (16,2 g) est traité par le benzène, ce qui permet de séparer 2,2 g d'insoluble. La solution benzénique est chromatographiée sur 430 g d'alumine Merck standardisée. L'éluat est recueilli par fractions de 400 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau C.

TABLEAU C

Chromatographie du lot n° 1 des feuilles de Malouetia bequaertiana (14 g).

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-4	261 mg	Huile jaune
Chlorure de méthylène	5-6	51 mg	Huile jaune
Chlorure de méthylène	7	628 mg	par cristallisation dans CH_2Cl_2/CH_3OH 120 mg de *funtumafrine C* F = 170°
Chlorure de méthylène	8-16	3 466 mg	Huile jaune
Éther	17-19	138 mg	Donne 110 mg de *malouphylline* F = 261°
Éther-éthanol 95-5	20-24	2 046 mg	donne 502 mg de *malouphylline* F = 261°
Éther-éthanol 9-1	25-28	777 mg	huile
Éther-éthanol 1-1	29-30	247 mg	huile
Éthanol	31	100 mg	huile
Méthanol	32-35	436 mg	huile
Méthanol acétique 95-5	36-39	5 850 mg	

La fraction n° 7 (628 mg) fournit par cristallisation dans le chlorure de méthylène-méthanol 120 mg de *funtumafrine C*, F = 170°.

Les fractions 17-24 donnent, par cristallisation spontanée dans l'éther, 662 mg de *malouphylline*, F = 261°, recristallisable dans le méthanol.

Lot n° 2

4 kg de poudre de feuilles sont traités de la même façon que le lot n° 1. On obtient 11 g d'alcaloïdes bruts, dont 6,5 g solubles dans le benzène sont chromatographiés sur 330 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 300 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau D. Aucune fraction n'ayant fourni de produits cristallisés, les fractions 7-22 réunies (3,24 g) sont, de nouveau, chromatographiés sur 100 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau E.

Les fractions 1-7 ont fourni par cristallisation dans le benzène 23 mg de *funtumafrine C*.

Les fractions 18-20 ont fourni par cristallisation de l'acétate d'éthyle 66 mg de *malouphyllamine*, F = 201°.

TABLEAU D

Chromatographie des alcaloïdes du lot n° 2 de feuilles de Malouetia bequaertiana *(6,5 g).*

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-6	387 mg	huile jaune
Éther	7-15	934 mg	huile jaune
Éther-éthanol 98-2	16-22	2 306 mg	mousse
Éther-éthanol 9-1	23-28	429 mg	huile jaune
Éther-éthanol 8-2	29-33	161 mg	huile jaune
Éthanol	34-35	93 mg	huile
Méthanol	36-38	60 mg	huile
Méthanol acétique 95-5	39-40	2 140 mg	

TABLEAU E

Chromatographie des fractions 7-22 (3,24 g) de la chromatographie du tableau D.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-7	819 mg	23 mg de *funtumafrine C* F = 162°
Chlorure de méthylène	8-17	2 040 mg	huile jaune
Éther	18-20	362 mg	66 mg de *malouphyllamine* F = 201°
Éther-éthanol 95-5	21-22	10 mg	huile
Éthanol	23-24	10 mg	huile

Lot n° 3

9 kg de poudre de feuilles sont traités de la même façon que les lots 1 et 2 sauf que les filtres renfermant la chlorophylle étant très riches en alcaloïdes sont traités par le méthanol acétique 10 %, puis, par le méthanol chlorhydrique à 10 %. Les solutions alcooliques acides sont diluées à l'eau, filtrées, lavées à l'éther de pétrole, alcalinisées au carbonate disodique et extraites par du chlorure de méthylène, comme précédemment. On obtient 125 g d'alcaloïdes totaux dont 101 g solubles dans le benzène, lesquels sont chromatographiés sur 1,300 kg d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 1 l. Les résultats sont consignés dans le tableau F.

Des fractions 1-4, on obtient, par cristallisation dans l'éther, 47 mg de *funtumafrine C*, F = 170°

Les fractions 5-9 et 10-13 donnent, par cristallisation dans l'éther, 2,42 g de malouphyllamine brute qui, par recristallisation dans l'acétone, donnent 1,74 g de *malouphyllamine*, F = 201-202°.

Les fractions 14-25 fournissent, par cristallisation dans l'éther, 2,83 g de malouphylline brute qui, par recristallisation dans le méthanol, donnent 1,77 g de *malouphylline*, F = 261°.

TABLEAU F

Chromatographie des alcaloïdes (101 g) du lot n° 3 de feuilles de Malouetia bequaertiana.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-4	11,162 g	47 mg de *funtumafrine C* cristallisation dans l'éther
Benzène	5-9	4,350 g	par cristallisation dans l'éther 258 mg de *malouphyllamine* impure
Éther	10-13	9,350 g	2,16 g de *malouphylla - mine* brute donnant par recristallisation dans l'acétone, 1,74 g F = 201-202°
Éther	14-25	11,845 g	2,83 g de *malouphylline* bruts donnant par recristallisation dans le méthanol 1,77 g F = 261°
Éther-éthanol 98-2	26-27	3,008 g	huile
Éther-éthanol 9-1	28-32	2,252 g	huile
Éthanol	33-34	11,113 g	huile
Méthanol	35-36	4,405 g	
Méthanol acétique 5 %	37-42	43,455 g	

Lot n° 4

9 kg de poudre de feuilles sont traités de la même façon que le lot n° 3. L'évaporation à sec du chlorure de méthylène donne 132 g d'alcaloïdes bruts dont 130 g solubles dans le benzène, lesquels sont chromatographiés sur 2 kg d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fraction de 2 l. Les résultats sont consignés dans le tableau G.

TABLEAU G

Chromatographie des alcaloïdes bruts (130 g) du lot n° 4 des feuilles de Malouetia bequaertiana.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-6	22,038	huile donnant une réaction de Mayer négative
Benzène	7-13	5,800	huile donnant une réaction de Mayer positive
Éther	14-18	11,453	huile — spectre IR de la *malouphyllamine*
Éther	19-30	7,237	donnent 800 mg de *malouphylline* F = 261°
Éther-éthanol 99-1	31-36	13,646	donnent 135 mg de *malouphylline*
Éther-éthanol 99-1	37-38	2,055	huile
Éther-éthanol 9-1	39-41	13,538	huile
Éthanol	42-48	17,994	huile
Méthanol acétique 5 %	49-53	36,22	cristallisé — Mayer négatif

Les fractions 19-26 et 27-36 ont donné, par cristallisation dans l'éther et cristallisation dans le méthanol, 935 mg de *malouphylline*, F = 261°.

Les fractions 14-18 dont les spectres IR présentent les bandes de la malouphyllamine sont purifiées par une extraction en milieu acide chlorhydrique 2 N, suivie après alcalinisation par le carbonate disodique d'une extraction par le chlorure de méthylène. On obtient 8,8 g d'alcaloïdes purifiés qui sont chromatographiés sur 260 g d'alumine d'activité III (6 % d'eau). L'éluat est recueilli par fractions de 250 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau H.

Après séparation de 70 mg de *funtuphyllamine C*, F = 170°, cristallisée des fractions 1-5, les fractions 1-13 (2,76 g) sont réunies et rechromatographiées sur 90 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau J. La fraction 2 donne 30 mg d'un produit cristallisable dans l'acétone, identifié à la *funtumafrine C*.

Les fractions 3-7 ont fourni, par cristallisation dans l'acétone, 210 mg de *malouphyllamine*, F = 201-202° et les fractions 8-13, 60 mg de *funtuphyllamine C*.

TABLEAU H

Chromatographie sur alumine d'activité III des fractions 14-18 de la chromatographie du tableau G.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-5	2,682	70 mg de *funtuphyllamine C*, F = 170°, par cristallisation de l'acétone
Benzène	6-13	0,151	mélange *malouphyllamine* et *funtuphyllamine C*
Éther	14-21	3,444	huile
Éthanol	22-23	2,533	huile

Les fractions 19-30 de la chromatographie consignée dans le tableau G, après séparation de 800 mg de *malouphylline* cristallisée, F = 261°, sont purifiées par passage en milieu acide chlorhydrique 2 N, suivi d'une extrac-

TABLEAU J

Chromatographie des fractions 1-13 (2,76 g) de la chromatographie du tableau H.

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1		
Chlorure de méthylène	2	110 mg	par cristallisation dans l'acétone, 30 mg de *funtumafrine C* F=170°
Chlorure de méthylène	3-7	1 566 mg	210 mg de *malouphyllamine* F = 201-202°
Éther	8-13	856 mg	60 mg de *funtuphyllane C* F = 170°.
Méthanol	14	238 mg	

tion par le chlorure de méthylène après alcalinisation par le carbonate disodique. L'évaporation du chlorure de méthylène fournit 6 g d'alcaloïdes purifiés qui sont chromatographiés sur 180 g d'alumine standardisée

Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 200 ml. Les résultats sont consignés dans le tableau K.

TABLEAU K

Chromatographie des fractions 19-30 purifiées (6 g) de la chromatographie consignée dans le tableau G

Éluant	Fractions	Poids	
Benzène	1-2	10 mg	huile
Éther	3-13	1 383 mg	par cristallisation dans l'acétone, 240 mg de produit F = 168°.
Éther-éthanol 95-5	14-17	230 mg	120 mg de *malouphylline* F = 261° par cristallisation dans l'éther.
Éther-éthanol 9-1	18-20	1 650 mg	huile
Éthanol	21-22	2 720 mg	huile

Les fractions 3-13 donnent, par cristallisation dans l'acétone, 240 mg d'un produit F = 168° non identifié.

Les fractions 14-17 donnent, par cristallisation dans l'éther, 120 mg de *malouphylline*, F = 261°.

La purification de ces alcaloïdes a été suivie par l'étude des chromatographies sur plaques de gel de silice alcalin (94), avec 0,002 ml d'une solution à 1 % dans le chloroforme. L'éluant est constitué par du chlorure de méthylène à 8 % de méthanol. On utilise le réactif de Draggendorf comme révélateur.

Structure et synthèse des alcaloïdes du malouetia bequaertiana.

Funtuphyllamine B — LXVII

La funtuphyllamine B, LXVII, a été retirée, par cristallisation spontanée, à partir de la solution éthérée de bases A des écorces de racines de *Malouétia bequaertiana*. Son spectre IR est identique à celui d'un échantillon de funtuphyllamine B, extrait des feuilles de *Funtumia africana* (62) et le point de fusion de deux échantillons mélangés ne subit aucune dépression. Elle cristallise du méthanol.

Elle présente les constantes suivantes :

F = 214-215°; $[\alpha]_D = +24$ ($CHCl_3$ $c = 0{,}8$).

Analyse pour $C_{22}H_{39}ON$ (P.M. 333,54) (produit sublimé à 170°).

Calc. % : C 79,21 H 11,78 N 4,19
Tr. : 78,92 11,48 4,40.

Spectre IR : bande NH, OH à 3 165 cm^{-1}.

Funtuphyllamine C — LXVIII

La funtuphyllamine C, LXVIII, a été retirée des feuilles de *Malouetia bequaertiana*. Son spectre IR est identique à celui d'un échantillon de funtuphyllamine C, extrait des feuilles de *Funtumia africana* (62) et le point de fusion des deux produits mélangés ne subit aucune dépression. Elle cristallise du méthanol ou de l'acétone.

Elle présente les constantes suivantes :

F = 172°; $[\alpha]_D = +24$ ($CHCl_3$ $c = 1$).

Analyse pour $C_{23}H_{41}ON$ (347,57) (produit cristallisé dans l'acétone) :

Calc. % : C 79,49 H 11,89 N 4,03
Tr. : 79,39 11,80 4,20.

Spectre IR : bande OH à 3 372 cm^{-1}.

Funtumafrine C — V

La funtumafrine C, V, a été obtenue à partir des feuilles de *Malouétia bequaertiana*. Son spectre IR est superposable à celui d'un échantillon de funtumafrine C extraite des feuilles de *Funtumia africana* (62) et le point de fusion du mélange des deux échantillons ne subit aucune dépression. Elle cristallise du méthanol ou de l'acétone.

Ses constantes physiques sont les suivantes :

$$F = 174^{o}; \quad [\alpha]_{D} = + 45 \ (CHCl_3 \quad c = 1, 8).$$

Analyse pour $C_{23}H_{39}ON$ (PM 345,55) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 79,94	H 11,38	N 4,05
Tr. :	79,56	11,13	4,42.

Spectre IR : bande C = O à 1 706 cm^{-1}.

Malouétine, I

Extraite des écorces de tiges, de racines et de troncs, la malouétine répond à la formule brute $C_{27}H_{52}N_2^{++}$, $_2X^-$.

Perchlorate de Malouétine

Le perchlorate pur peut être obtenu par cristallisation du perchlorate brut dans le méthanol ou dans un mélange à parties égales d'éthanol à 95 c et d'acétone. On obtient des lamelles blanches bien cristallisées, $F > 300^{o}$ (déc.)

Analyse pour $C_{27}H_{52}N_2O_8Cl_2$, OH_2 (PM 621, 632) :

Calc. % :	C 52,16	H 8,75	N 4,50
Tr. :	52,36	8,56	4,60.

Chlorure de malouétine.

Le perchlorate est dissous dans le méthanol à 1 % d'acétone. La solution est passée sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase Cl^-, lavée au méthanol. La solution de chlorure est filtrée sur 10 parties d'alumine désactivée par HCl. Après évaporation à sec, on reprend par le minimum de méthanol et après addition d'acétone, le chlorure de malouétine pré-

cipite. Par ce procédé, 3,45 g de perchlorate brut fournissent 2,53 g de chlorure, $F > 300°$, $[\alpha]_D + 4$ (éthanol $c = 2$).

Spectre IR : absence de bandes NH_3^+, NH_2^+, NH^+.
Spectre UV : transparent.

Iodure de malouétine.

314 mg de chlorure de malouétine dissous dans le méthanol sont passés sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase I^-, lavée au méthanol. Par concentration de la solution méthanolique, l'iodure cristallisé, $F > 300°$, $[\alpha]_D + 3$ (méthanol 2 — eau 1, $c = 0,9$).

Picrate de malouétine.

103 mg de chlorure de malouétine sont dissous dans l'eau. A cette solution, on ajoute un léger excès d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique. Le précipité est essoré, lavé et recristallisé dans le méthanol jusqu'à point de fusion constant. On obtient 100 mg de picrate de malouétine, $F = 264°$.

Analyse pour $C_{39}H_{56}O_{14}N_8$ (PM 860, 941) :

Calc. % :	C 54,41	H 6,55	N 13,01	O 26,01
Tr. :	54,45	6,32	13,45	25,76.

Spectre IR : fig. 1.

Dégradation de la malouétine selon la méthode d'Hofmann.

1,159 g de chlorure de malouétine en solution méthanolique est passé sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase OH^-, lavée au méthanol. La base obtenue, après évaporation à sec, est pyrolysée à 195-200 ° sous un vide initial de 0,01 mm/Hg. On obtient :

— de la triméthylamine ;
— du méthanol ;
— un sublimat de base méthine.

Caractérisation et dosage de la triméthylamine.

Les gaz formés lors de la pyrolyse de 100 mg d'hydroxyde de malouétine (108,5 mg de chlorure) sont recueillis sur une cuve à mercure dans 10 ml, exactement mesurés, d'eau distillée.

a) avec 8 ml de solution, on prépare un picrate qui a les mêmes cons-

tantes physiques que le picrate de triméthylamine de synthèse (F = 215-217, F mélangé 215-217).

b) 1 ml de solution de triméthylamine est placé dans une cellule à microdiffusion, type Conway (21), avec de la chaux. La triméthylamine déplacée est recueillie dans une solution d'acide borique à pH 5,5. Après 2 h de contact à 37°, on titre la triméthylamine par de l'acide sulfurique 0,02 N, en présence d'indicateur de Tashiri (bleu de méthylène, rouge de méthyle). Le dosage effectué par comparaison avec une solution étalon de triméthylamine donne 10, 8 mg de triméthylamine obtenue par pyrolyse de 100 mg de malouétine base (calculé 13,8 mg) Il y a donc formation d'une molécule de triméthylamine pour une molécule de malouétine.

Diméthylamino-3β *pregn*-5α *ène*-20, *malouétiméthine*, II.

La base méthine sublimée à partir de 1 g de malouétine base, traitée par de l'acide chlorhydrique à 1 % donne 748 mg d'un chlorure insoluble dans l'eau, qui est recristallisé dans le méthanol, F > 300°. Le spectre UV est transparent et le spectre IR indique la présence d'une chaîne vinyle à 905 et 1 650 cm^{-1}(fig. 2).

Analyse pour $C_{23}H_{40}NCl$ (PM 366,03) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 75,47	H 11,01	N 3,82
Tr. :	75,64	10,86	3,82.

550 mg de chlorhydrate, dissous dans du méthanol, sont traités par de la soude diluée, en présence d'éther. Après dilution à l'eau, on extrait à trois reprises avec de l'éther. L'éther lavé, séché sur sulfate de sodium, évaporé donne 430 mg de base, purifiée par sublimation et cristallisation dans l'acétone, F = 88-90°, $[\alpha]_D$ 1 ($CHCl_3$, $c = 1$).

Analyse pour $C_{23}H_{39}N$ (PM 329,55) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 83,82	H 11,93	N 4,25
Tr. :	83,79	12,03	4,49.

Diméthylamino-3β *prégnane*-5α, *dihydromalouétiméthine*, III.

172 mg de base méthine, en solution dans 20 ml d'acide acétique, agités sous atmosphère d'hydrogène, en présence de 100 mg de platine Adams, absorbent très rapidement 12 ml d'hydrogène. La solution acétique filtrée est évaporée à sec sous vide. Le résidu, repris par de l'eau, est alcalinisé par de la soude diluée. On extrait à l'éther 174 mg d'un produit cristallisable dans l'acétone, F = 96°, $[\alpha]_D$ + 16 ($CHCl_3$, $c = 1,5$).

Analyse $C_{23}H_{41}N$ (PM 331,57) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 83,31	H 12,46	N 4,22
Tr. :	82,99	12,12	4,29.

Le point de fusion et le spectre IR sont identiques à ceux du diméthylamino-3β prégnane-5α synthétique (41).

Le spectre de R.M.N. du diméthylamino-3β prégnane-5α présente les caractéristiques suivantes :

un singulet à δ 0,55 *p.p.m.*	CH_3 en 18
un singulet à δ 0,78 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un triplet à δ 0,83 *p.p.m.*	CH_3 en 21
un singulet à δ 2,28 *p.p.m.*	les 6 H du groupe $N(CH_3)_2$.

Réduction du chlorure de malouétine par l'hydrure d'aluminium-lithium. bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α, IV.

4 g d'hydrure d'aluminium-lithium sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne (fraîchement redistillé sur hydrure d'aluminium-lithium). On ajoute 2 g de chlorure de malouétine et porte le mélange à ébullition, à reflux, au bain d'huile, pendant 24 h. L'excès d'hydrure est détruit par de l'éther aqueux; on filtre sur papier et le précipité d'alumine est lavé à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec sous pression réduite. On obtient 200 mg de produit huileux qui, dissous dans l'hexane, est chromatographié sur 6 g d'alumine. L'éluat à l'hexane donne 45 mg d'un produit non azoté qui cristallise de l'acétone, F = 54°.

Analyse : Tr. % : C 85,67 H 14,60.

L'éluat au benzène donne 69 mg de produit azoté cristallisant de l'acétone, F = 108°, $[\alpha]_D$ + 19 ($CHCl_3$, $c = 0,8$).

Son spectre IR est superposable à celui du *bis*-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α, préparé par synthèse (fig. 4) (16).

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (PM 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 80,15	H 12,38	N 7,48
Tr. :	80,10	12,21	7,55.

Synthèse de la malouétine, à partir de la funtumafrine C, V.

1) *amino*-3β *diméthylamino*-20α *prégnane*-5α = *chonemorphine* VII

a) *cetoximo*-3 *diméthylamino*-20α *prégnane*-5α, VI :

2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 3 g d'acétate de sodium sec sont mélangés dans 100 ml de méthanol. Après cinq minutes d'ébullition à reflux, on sépare, par filtration, le précipité de chlorure de sodium qui s'est formé. A cette solution d'acétate d'hydroxylamine, on ajoute 2 g

d'oxo-3 diméthylamino-20α prégnane-5α et on chauffe à l'ébullition à reflux, pendant 4 h. Après refroidissement, on alcalinise par de la soude, dilue à l'eau et extrait par du chloroforme. L'oxime brute est recristallisée dans le méthanol. On obtient un premier jet d'oxime VI de 1,26 g, F = 233-235° et un second jet de 700 mg.

b) *réduction, par le sodium et l'éthanol, du cetoximo-3 diméthylamino-20α prégnane-5α.*

18 g de sodium sont ajoutés en 1 h à une solution bouillante de 1,66 g de cetoximo-3 diméthylamino-20α prégnane-5α dans 150 ml d'éthanol absolu (redistillé sur sodium). Après 1 h de chauffage, on dilue à l'eau et on extrait par du chlorure de méthylène 1,51 g de produits de réduction.

600 mg de produits de la réduction précédente sont dissous à froid dans de l'éthanol à 95 c. Après filtration, on ajoute 130 ml d'une solution (faite à chaud) de digitonoside à 1 % dans l'éthanol à 95 c. Après 48 h, on recueille 950 mg d'un précipité gélatineux qui est lavé à l'éthanol. Le digitonide est dissous dans la pyridine et décomposé par addition d'éther. L'éther séché et évaporé donne 220 mg d'un produit blanc, F = 142° qui, par sublimation à 140-150° fournit 150 mg d'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α, F = 149°, $[\alpha]_D$ + 25 ($CHCl_3$, $c = 1$) qui est identique à la chonemorphine, VII.

Spectre IR : figure 3.

Analyse $C_{23}H_{42}N_2$ (PM 346,58) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 79,70	H 12,22	N 8,08
Tr. :	80,03	11,91	8,75.

Spectre de RMN :

singulet à δ 0,65 *p.p.m.* CH_3 en 18
singulet à δ 0,78 *p.p.m.* CH_3 en 19.
doublet à δ 0,85 *p.p.m.* CH_3 en 21.
singulet à δ 2,18 *p.p.m.* 6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 20.

2) *bis-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α*, IV.

910 mg de produit brut de la réduction du cetoximo-3 diméthylamino-20α prégnane-5α sont chauffés au B.M., dans un mélange de 15 ml d'acide formique et de 15 ml de formaldéhyde à 40 %. Après 4 h, on refroidit et alcalinise en présence de glace, dilue avec de l'eau et extrait avec du chlorure de méthylène. Après évaporation, on obtient 1 g de résidu blanc qui est purifié par une double chromatographie.

Le résidu est dissous dans le benzène et chromatographié sur 30 g

d'alumine (Merck standardisée). On recueille par fractions de 60 ml, et sépare les fractions suivantes :

Éluant	Fractions	Poids	F
—	—	—	—
Benzène	1	255 mg	151°
Benzène	2-5	209 mg	107°
CH_2Cl_2	6-8	238 mg	107°
Méthanol	9-12	105 mg	

La première fraction est dissoute dans un mélange hexane-benzène 5-2 et chromatographiée de nouveau sur 7 g d'alumine. On élue par fractions de 20 ml et recueille les fractions suivantes :

Éluant	Fractions	Poids	F
—	—	—	—
Hexane-benzène 5-2	1-2	77 mg	153°
Hexane-benzène 1-1	3	45 mg	mélange
Hexane-benzène 1-1	4	11 mg	105°
Benzène	5-6	8 mg	105°
Chlorure de méthylène	7-13	78 mg	105°

On réunit les fractions des deux chromatographies dont les points de fusion se situent entre 105 et 107°. Après recristallisation dans l'acétone, on obtient 443 mg de *bis*-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α, F = 112°, $[\alpha]_D$ + 22 ($CHCl_3$, c = 2). Sorm donne comme constantes F = 105-108, $[\alpha]_D$ + 28 (16).

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (PM 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % : C 80,15 H 12,38 N 7,48
Tr. : 79,98 12,18 7,33.

Spectre de RMN (fig. 5) :

singulet à δ 0,65 *p.p.m.* CH_3 en 18
singulet à δ 0,77 *p.p.m.* CH_3 en 19
doublet à δ 0,85 *p.p.m.* CH_3 en 21
singulet à δ 2,18 *p.p.m.* 6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 20.
singulet à δ 2,28 *p.p.m.* 6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 3.

Le produit F = 153° est constitué par le *bis*-diméthylamino-3α-20α prégnane-5α impur.

3) *Dérivés du bis-triméthylammonium*-3β-20α *prégnane*-5α, *malouétine* I.

210 mg de bisdiméthylamino-3β-20α prégnane-5α ont chauffés 2 h à reflux avec 5 ml de méthanol et 5 ml d'iodure de méthyle. Après évaporation à sec et lavage à l'éther, on obtient 370 mg d'iodométhylate critallisable dans l'éthanol, F > 300° $[\alpha]_D$ + 3 (méthanol 2 eau 1, c = 1). Par

passage sur résine IRA 410 en phase Cl^-, on obtient 270 mg de chlorure, $F > 300^o$ $[\alpha]_D + 4$ (éthanol $c = 1$) à partir duquel on prépare un picrate $F = 256$ dont le spectre IR est identique à celui du picrate de malouétine (fig. 1).

Analyse $C_{39}H_{56}O_{14}N_8$ (PM 860, 941) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 54,41	H 6,55	N 13,01
Tr. :	54,27	6,72	12,78.

Synthèse du bistriméthylammonium-3β-20β prégnane-5α, XIII.

1) *Dicetoximo-3,20 prégnane-5α*, X.

8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 12 g d'acétate de sodium sec en solution dans 150 ml de méthanol sont chauffés 15 mn au bain-marie. Après séparation du précipité de ClNA, on ajoute 4,8 g de prégnane-5α dione-3,20, VIII, à la solution d'acétate d'hydroxylamine. Après 4 h d'ébullition à reflux, on dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. La dioxime, très peu soluble dans les solvants usuels n'a pu être recristallisée, $F = 260^o$.

2) *Réduction par le sodium et l'éthanol du dicetoximo-3,20 prégnane-5α*

20 g de sodium sont ajoutés en 1 h 30 mn à une solution de 2,5 g de dicetoximo-3,20 prégnane-5α dans 200 ml d'éthanol absolu, à l'ébullition. Après 1 h de chauffage, on dilue à l'eau et extrait à l'éther. On obtient par évaporation de l'éther lavé et séché 2,4 g de résidu qui seront méthylés directement.

3) *Méthylation selon Eschweiler-Clarke, des produits de réduction du dicetoximo-3,20 prégnane-5α.*

2 g de produits de réduction sont chauffés 4 h à reflux au bain-marie, avec 40 ml d'acide formique et 40 ml de formol à 40 %. Après refroidissement, on dilue à l'eau, alcalinise et extrait par du chlorure de méthylène. On obtient, après évaporation du chlorure de méthylène lavé et séché, 1,85 g qui est dissous dans le mélange hexane-benzène 2-1 et chromatographié sur 55 g d'alumine. On élue par fractions de 100 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
Hexane	1-16	560 mg	116-120
Hexane	17-20	81 mg	108
Hexane-benzène 9-1	21-28	254 mg	98-100
Hexane-benzène 8-2	29-32	181 mg	99
Hexane-benzène-1,1	33-36	65 mg	huileux
Éther	37-48	420 mg	huileux
Méthanol	49-50	330 mg	huileux

Les fractions 1-16 réunies fournissent, par cristallisation dans l'acétone, 520 mg de *bis*-diméthylamino-3β-20β prégnane-52, XII, F = 127°, $[\alpha]_D + 8$ ($CHCl_3$, $c = 1$) dont les constantes sont identiques à celles publiées par Sorm (16).

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (P.M. 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 80,15	H 12,38	N 7,48
Tr. :	80,31	12,23	7,64.

Spectre de R.M.N. (fig. 6) :

singulet à δ 0,65 *p.p.m.*	CH_3 en 18
doublet à δ 0,75 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 0,78 *p.p.m.*	CH_3 en 19
singulet à δ 2,13 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 20
singulet à δ 2,28 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 3.

Les fractions 17-32 fournissent, par cristallisation dans l'acétone, 250 mg de *bis*-diméthylamino-3β-20α prégnane-5α.

4) *Dérivés du bis-triméthylammonium*-3β-20β *prégnane*-5α, XIII.

95 mg de *bis*-diméthylamino-3β-20β prégnane-5α sont chauffés 2 h à reflux avec 4 ml d'iodure de méthyle et 4 ml de méthanol. L'iodure obtenu F > 300° est transformé en chlorure F > 300°, $[\alpha]_D + 13$ (éthanol $c = 1$) par passage sur résine IRA 410/Cl⁻ puis en picrate F = 248°, cristallisé dans le méthanol.

Analyse du picrate $C_{39}H_{56}O_{14}N_8$ (P.M. 860,94) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 54,41	H 6,45	N 12,73
Tr. :	54,55	6,55	13,01.

Synthèse des dérivés du bis-triméthylammonium-3α-20α *prégnane*-5α, XX *et du bis-triméthylammonium*-3α-20β *prégnane*-5α, XIX

1) *Amino*-3α *cetoximo*-20 *prégnane*-5α; *Oxime de la funtumine.*

25 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 35 g d'acétate de sodium sec, en solution dans 300 ml de méthanol, sont portés 15 mn à ébullition au bain-marie. Après séparation du précipité de chlorure de sodium formé, on ajoute 25 g de funtumine à la solution d'acétate d'hydroxylamine. Après 2 h de chauffage à reflux, par extraction au chlorure de méthylène, après alcalinisation et dilution, on obtient, après cristallisation du méthanol, 20,7 g d'oxime, F = 240°.

2) *Réduction de l'oxime de la funtumine par le sodium et l'éthanol*

23 g de sodium sont ajoutés en 1 h 45 mn à une solution de 2,17 g d'oxime de la funtumine dans 150 ml d'éthanol absolu, à l'ébullition. Après 2 h de chauffage, on dilue à l'eau et extrait par du chlorure de méthylène 2,02 g de produits bruts qui seront directement méthylés.

3) *Méthylation selon Eschweiler-Clarke des produits de réduction de l'oxime de la funtumine.*

3 g de produits de réduction sont chauffés au bain-marie avec 40 ml de formaldéhyde et 40 ml d'acide formique. Après 4 h de chauffage, on alcalinise en présence de glace et extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu d'évaporation du chlorure de méthylène, lavé et séché, (2,9 g) est dissous dans le mélange hexane-benzène (5-2) et chromatographié sur 100 g d'alumine Merck standardisée. On recueille par fractions de 100 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
Hexane-benzène 9-1	1-7	734 mg	162°
Hexane-benzène 9-1	8-9	54 mg	130°
Hexane-benzène 8-2	10-12	61 mg	160°
Hexane-benzène 1-1	13-14	282 mg	160°
Benzène	15-17	328 mg	159°
Benzène	18-21	140 mg	145°
Éther	22-28	815 mg	huileux
Méthanol	29-30	466 mg	huileux

Les fractions 1-7, après cristallisation de l'acétone, ont fourni 650 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, F = 160°, $[\alpha]_D + 9$ ($CHCl_3$, $c = 1$)

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (P. M. 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % : C 80,15 H 12,38 N 7,48
Tr. : 79,98 12,27 7,48.

Spectre de R.M.N. (fig. 8) :

singulet à δ 0,65 *p.p.m.* CH_3 en 18
doublet à δ 0,76 *p.p.m.* CH_3 en 21
singulet à δ 0,83 *p.p.m.* CH_3 en 19
singulet à δ 2,13 *p.p.m.* 6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 20
singulet à δ 2,23 *p.p.m.* 6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 3.

Les fractions 10-17 fournissent, après cristallisation de l'acétone, 460 mg

de *bis*-diméthylamino-3α-20α prégnane-5α, XVIII, F = 165°, $[\alpha]_D$ + 24 ($CHCl_3$, c = 1).

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (P. M. 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % : C 80,15 H 12,38 N 7,48
Tr. : 80,03 12,17 7,50.

Spectre de R.M.N. (fig. 7).

singulet à δ 0,65 *p.p.m.*	CH_3 en 18
singulet à δ 0,83 *p.p.m.*	CH_3 en 19
doublet à δ 0,87 *p.p.m.*	CH_3 en 21.
singulet à δ 2,18 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 20
singulet à δ 2,23 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 3.

4) *Hydrogénation catalytique de l'oxime de la funtumine.*

4,20 g d'oxime de la funtumine en solution dans 200 ml d'acide acétique sont hydrogénés à la température ordinaire en présence de 500 mg de platine Adams. Après absorption de 560 ml d'hydrogène, la solution acétique filtrée est évaporée à sec et le résidu, repris par de l'eau, est extrait par du chlorure de méthylène, après alcalinisation.

On obtient 4,1 g de résidu qui sont méthylés directement.

5) *Méthylation, selon Eschweiler-Clarke, des produits d'hydrogénation de l'oxime de la funtumine.*

3,6 g de produits de réduction sont chauffés au bain-marie 4 h avec 40 ml de formaldéhyde à 40 % et 40 ml d'acide formique. Après refroidissement, dilution et alcalinisation, 4,13 g d'huile jaune sont extraits par du chlorure de méthylène. On dissout dans le mélange hexane-benzène 1-1 et chromatographie sur 120 g d'alumine. On élue par fractions de 150 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
Hexane-benzène 1-1	1-2	1,475 g	140°
Hexane-benzène 1-1	3-8	0,590 g	154°
Benzène	9-12	0,170 g	157°
Benzène	13	0,055 g	148°
Éther	14-18	0,330 g	huileux
Méthanol	19-22	0,870 g	—

Les fractions 3-12 réunies donnent, après cristallisation dans l'acétone, 610 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20α prégnane-5α, XVIII, F = 165°.

Les fractions 1-2 sont rechromatographiées sur 35 g d'alumine Merck

standardisée, après dissolution dans l'hexane. On élue par fractions de 60 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
—	—	—	—
Hexane	1-2	92 mg	huileux
Hexane	3-10	340 mg	157°
Hexane-benzène 9-1	11-12	90 mg	158°
Hexane-benzène 8-2	13-15	225 mg	130°
Hexane-benzène 1-1	16-19	156 mg	154°
Benzène	20-24	235 mg	154°
Éther	25-27	9 mg	huileux
Méthanol	28-30	410 mg	huileux

Les fractions 3-12 fournissent, après cristallisation dans l'acétone, 400 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, F = 160°.

Les fractions 16-24 donnent, par cristallisation de l'acétone, 350 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20α prégnane-5α, F = 165°.

6) *Dérivés du bis-triméthylammonium*-3α-20β *prégnane*-5α, XIX.

380 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α sont chauffés à reflux avec 5 ml d'iodure de méthyle et 5 ml de méthanol. Après évaporation à sec et lavage à l'éther, on obtient 670 mg d'iodométhylate F > 300°, cristallisé de l'éthanol. On le transforme en chlorure par passage sur résine IRA 410 en phase Cl^-, F > 300°, $[\alpha]_D + 16$ (éthanol $c = 1$), puis en picrate cristallisé du méthanol F = 268°.

Analyse du picrate $C_{39}H_{56}O_{14}N_8$: (P. M. 860,94) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 54,41	H 6,55	N 13,01
Tr. :	54,53	6,68	13,01.

7) *Dérivés du bistriméthylammonium*-3α-20α *prégnane*-5α, XX.

420 mg de *bis*-diméthylamino-3α-20α prégnane-5α sont chauffés 2 h à reflux avec 5 ml d'iodure de méthyle et 5 ml de méthanol.

L'iodométhylate obtenu (720 mg) après évaporation à sec et lavage à l'éther est cristallisé de l'éthanol F > 300°, puis transformé en chlorure F > 300°, $[\alpha]_D + 48$ (éthanol $c = 1$) par passage sur résine échangeuse d'ions IRA 410/Cl^-, puis en picrate F = 253° cristallisable dans le méthanol.

Analyse du picrate $C_{39}H_{56}O_{14}N_8$ (P. M. 860,94) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 54,41	H 6,55	N 13,01
Tr. :	54,44	6,66	13,20.

Synthèse du bis-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α à partir de la funtumidine ou amino-3α hydroxy-20α prégnane-5α.

1) *Méthylation selon Eschweiler-Clarke de la funtumidine XXI, N-diméthyl-funtumidine, diméthylamino-3α hydroxy-20α prégnane-5α.*

6 g de funtumidine sont chauffés 4 h à reflux en présence de 40 ml de soluté de formaldéhyde à 40 % et 40 ml d'acide formique. Après refroidissement, on alcalinise avec de la soude en présence de glace et on extrait à l'éther 7 g de produit jaune qui sont saponifiés par chauffage, 30 mn, avec 50 ml de potasse méthanolique 2 N. Après dilution à l'eau, une nouvelle extraction à l'éther fournit, par évaporation à sec de l'éther lavé et séché, 6,5 g de N-diméthylfuntumidine brute qui est recristallisée dans le méthanol. On obtient un premier jet de 3,2 g, F = 168° (62).

2) O-*tosylate de N-diméthylfuntumidine, amino-3α tosyloxy-20α prégnane-5α.*

1,6 g de N-diméthylfuntumidine, XXV, est dissous par chauffage léger dans 10 ml de pyridine anhydre. On refroidit ensuite à 0° dans la glace et on ajoute 1,6 g de chlorure de l'acide *p*-toluène sulfonique. Après 15 mn à 0°, on laisse en contact 24 h à la glacière. On extrait l'ester tosylique avec de l'éther après dilution à l'eau et alcalinisation par le bicarbonate de sodium. L'éther est évaporé à sec. Le résidu (2 g) est repris par de l'éther, on obtient un premier jet de cristaux de O-tosylate de N-diméthylfuntumidine, XXVI, de 750 mg, F = 195° et un second jet de 600 mg F = 190°.

Un échantillon préparé pour analyse présente un phénomène de double point de fusion, F = 140° et F = 197° : $[\alpha]_D$ + 3 (CH_2Cl_2, c = 1,2).

Analyse $C_{30}H_{47}O_3SN$ (P. M. 501,78) (produit cristallisé dans l'éther) :

Calc. % :	C 71,83	H 9,44	N 2,79	S 6,39
Tr. :	71,86	9,34	2,63	6,71.

Spectre IR : bandes d'absorption à 1 610 cm^{-1}, 905 et 880 cm^{-1}, dues au groupe tosyle.

3) *Dérivé diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5α*, XXX.

1,9 g de O-tosylate de N-diméthylfuntumidine, en suspension dans 75 ml de diméthylsulfoxyde anhydre (séché par azéotropie au benzène), est chauffé 6 h à 85-86° avec 10 g d'azoture de sodium, avec agitation magnétique. Après refroidissement, on verse sur de l'eau glacée et on

extrait à l'éther. L'éther lavé 3 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium sec, est distillé. On obtient 1,4 g de produit brut dont le spectre IR présente des bandes à 2 100 cm^{-1} et 1 248 cm^{-1} caractéristiques des dérivés azido. Par cristallisation du méthanol, on obtient un premier jet de cristaux de 0,9 g, F = 115°.

Un échantillon préparé pour analyse après purification par chromatographie sur alumine, a les constantes suivantes : F = 146°, $[\alpha]_D$ — 39° ($CHCl_3$, $c = 0,6$).

Chromatographie : 300 mg d'azide F = 115° — 10 g d'alumine — l'éluat est recueilli par fractions de 50 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
Hexane	1-4	150 mg	115°
Benzène	5-6	100 mg	146°
Méthanol	7	50 mg	

Les fractions benzéniques fournissent le dérivé azido-20β, XXX.

Analyse $C_{23}H_{40}N_4$ (produit cristallisé du méthanol) (P. M. 372,58) :

Calc. % : C 74,14 H 10,82 N 15,04
Tr. : 74,45 10,84 15,56.

4) *Réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium du diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5α*

400 mg d'azide sont agités 3 h ,en solution dans l'éther anhydre, avec 100 mg d'hydrure d'aluminium-lithium, à la température du laboratoire. On détruit l'excès d'hydrure par de l'éther aqueux ; on sépare, par filtration sur papier, le précipité d'alumine formé ; on le lave abondamment avec de l'éther. Le filtrat et l'éther de lavage sont réunis, séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. On obtient 390 mg de produit blanc qui, par cristallisation du méthanol, fournit un premier jet de 37 mg de diméthylamino-3α prégnane-5α, XXVIII, F = 106-108°, $[\alpha]_D + 16$ ($CHCl_3$, $c = 0,9$), analogue au diméthylamino-3α prégnane-5α, préparé par réduction selon Wolff-Kishner de l'hydrazone de la diméthyl funtumine (62) (même spectre infrarouge, le point de fusion du mélange ne subit aucune dépression) et dont les constantes sont identiques à celles du produit préparé par Haworth (39).

Analyse $C_{23}H_{41}N$ (P. M. 331,57) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % : C 83,31 H 12,46 N 4,22
Tr. : 83,36 12,24 4,57.

Les eaux-mères de ce produit (238 mg), évaporées à sec, donnent une huile renfermant le dérivé diméthylamino-3α amino-20β prégnane-5α qui sera méthylé sans être isolé au préalable.

5) *Méthylation, selon Eschweiler-Clarke, du diméthylamino-3α amino-20β prégnane-5α : bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α*, XVII.

238 mg des produits de réduction par l'hydrure d'aluminium-lithium du diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5α, après séparation par cristallisation du méthanol du diméthylamino-3α prégnane-5α formé, sont chauffés 4 h à reflux avec 5 ml de soluté de formaldéhyde à 40 % et 5 ml d'acide formique. Après refroidissement, on dilue à l'eau glacée, alcalinise avec de la soude et extrait 250 mg avec du chlorure de méthylène. Ces 250 mg sont chromatographiés, sur 10 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml.

Éluant	Fractions	Poids	F
Hexane	1-5	94 mg	159°
Benzène	6-8	73 mg	huile
Éther	9-11	56 mg	huile
Méthanol	12	27 mg	huile

L'éluat à l'hexane (94 mg) fournit, par cristallisation dans l'acétone, 60 mg de bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, F = 159°, $[\alpha]_D + 9$ ($CHCl_3$, $c = 1$), analogue à celui préparé par réduction de l'oxime de la funtumine.

Analyse $C_{25}H_{46}N_2$ (P. M. 374,63) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % : C 80,15 H 12,38 N 7,48
Tr. : 80,29 12,22 7,49.

6) *Hydrogénation catalytique du diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5α.*

205 mg de diméthylamino-3α azido-20β prégnane-5α, en solution dans 20 ml d'éthanol à 90°, sont agités à la température ordinaire, sous atmosphère d'hydrogène, en présence de 100 mg de catalyseur au platine. Il y a absorption de 24 ml d'hydrogène. L'éthanol décanté est évaporé à sec On obtient 195 mg à partir desquels, par cristallisation du méthanol, on a isolé 44 mg de diméthylamino-3α prégnane-5α, XXVIII, F = 106-108°. Les eaux-mères (151 mg) sont méthylées directement.

7) *Méthylation, sleon Eschweiler-Clarke, du diméthylamino-3α amino-20β prégnane-5α, obtenu par hydrogénation catalytique du dérivé azido-20β : bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α.*

151 mg de diméthylamino-3α amino-20β prégnane-5α bruts sont chauffés 4 h. à reflux, en présence de 3 ml de soluté de formol à 40 % et 3 ml d'acide formique. Après refroidissement, on dilue à l'eau, alcalinise avec de la soude et extrait par du chlorure de méthylène 160 mg de produit qui, dissous, dans l'hexane sont chromatographiés sur 5 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 50 ml.

Éluant	Fractions	Poids	
Hexane	1-5	77 mg	F 157
Benzène	6-8	34 mg	huile
Éther	9-10	10 mg	huile
Méthanol	11-12	39 mg	huile

L'éluat à l'hexane (77 mg) fournit, par cristallisation de l'acétone, 50 mg de bisdiméthylamino-3α-20β prégnane-5α, XVII, F = 159°, identique à celui préparé après réduction de l'oxime de la funtumine.

8) *Action de la diméthylamine sur le tosylate de N-diméthylfuntumidine : diméthylamino-3α pregnène-5α-Δ20*, XXVII.

300 mg de O-tosylate de N-diméthylfuntumidine, en solution dans 10 ml de benzène, sont refroidis à 0° et versés dans une bombe refroidie à 0°; on ajoute 2 ml de diméthylamine; on ferme la bombe et on laisse une nuit à l'étuve à 110°. Après refroidissement, on recueille la solution benzénique, on la dilue à l'éther et on la lave avec de l'eau bicarbonatée, puis de l'eau distillée. Le mélange éther/benzène, séché sur sulfate de sodium et évaporé donne 188 mg d'un produit huileux qui, traité par de l'acétone, fournit un premier jet de cristaux F = 95°, de 150 mg. Ce produit XXVII présente au spectre IR des bandes à 908 cm^{-1} et 1 650 cm^{-1}, caractéristiques du groupement vinyle.

Un échantillon, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes : F = 102°, $[\alpha]_D$ + 11 ($CHCl_3$, c = 1).

Analyse $C_{23}H_{39}N$ (P. M. 329,55) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 83,82	H 11,93	N 4,25
Tr. :	83,93	11,87	4,41.

9) *Hydrogénation du diméthylamino-3α pregnène-5α-Δ20 : diméthylamino-3α prégnane-5α.*

63 mg de diméthylamino-3α prégnène-5α-Δ20, en solution dans 10 ml d'acide acétique, sont agités sous atmosphère d'hydrogène, à la température

du laboratoire en présence de 50 mg de platine Adams. Il y a absorption de 4,5 ml d'hydrogène (théorie 4,4 ml).

La solution acétique est décantée. Après dilution à l'eau, on alcalinise avec de la soude et extrait 60 mg par du chlorure de méthylène. Après cristallisation dans le méthanol, on obtient 40 mg de diméthylamino-3α prégnane-5α, XXVIII, F = 104°, identique au diméthylamino-3α prégnane-5α de référence préparé par réduction, selon Wolff-Kischner, de l'hydrazone de la diméthyl funtumine.

Spectre de R.M.N. :

singulet à δ 0,53 *p.p.m.*	CH_3 en 18
triplet à δ 0,83 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 0,83 *p.p.m.*	CH_3 en 19
singulet à δ 2,23 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$ en 3.

Malouphylline.

La malouphylline, XXXII, insoluble dans l'éther, soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme, cristallise de ses solutions dans le méthanol. Elle peut être facilement sublimée à 220° sous 0,01 mm/Hg.

$F = 261°$; $[\alpha]_D = +32$ ($CHCl_3$ $c = 0,9$).

Analyse $C_{25}H_{42}O_2N_2$ (402,60) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 74,58	H 10,52	O 7,95	N 6,96
Tr. :	74,46	10,50	8,02	7,02.

Son spectre UV est transparent en milieu neutre, acide ou alcalin.

Son spectre IR (fig. 9) présente des bandes d'absorption suivantes :

2 775 cm^{-1} — C — H — C — H de valence

O

1 580-1 642-1 653 cm^{-1} acétamide

1 720 cm^{-1} C = O.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. 17) présente les signaux suivants :

singulet à δ 0,706 *p.p.m.*	méthyl angulaire CH_3 en 19
doublet à δ 0,898 *p.p.m.*	méthyl en 21
singulet à δ 1,96 *p.p.m.*	CH_3 du groupe CO — CH_3
singulet à δ 2,16 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$
singulet à δ 9,70 *p.p.m.*	H du groupement aldéhydique.

Chlorhydrate de malouphylline

20 mg de malouphylline sont dissous dans 2 ml d'éthanol à 90 c. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2 N. L'excès d'acide chlorhydrique

est chassé et la solution est évaporée à sec. On obtient un produit huileux, cristallisable par addition d'éther.

Le spectre IR du chlorhydrate de malouphylline est caractérisé par la disparition des bandes C = O à 1 720 cm^{-1} et l'apparition d'une bande large dans la région de 3 400-3 200 cm^{-1}.

Oxime de la malouphylline.

20 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine, 25 mg d'acétate de sodium sec sont dissous dans 2 ml de méthanol. Après quelques minutes d'ébullition à reflux, on sépare par filtration le précipité de chlorure de sodium formé, on ajoute au filtrat 20 mg de malouphylline et on porte 4 h à reflux au bain-marie. Après refroidissement, on alcalinise avec de la soude et on extrait avec du chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène lavé, séché, distillé donne un produit non cristallisé dont le spectre IR ne présente plus de bande d'absorption à 1 720 cm^{-1}.

Hydrazone de la malouphylline, XLII.

60 mg de malouphylline, en solution dans 1 ml d'éthanol absolu, sont chauffés 24 h au bain-marie avec 1 ml d'hydrate d'hydrazine. Après refroidissement, on dilue à l'eau et on extrait par du chlorure de méthylène 60 mg d'hydrazone non cristallisée dont le spectre IR ne présente plus de bande C = O dans la région de 1 720 cm^{-1}.

Titrage de la malouphylline.

26 mg de malouphylline, en solution dans de l'acide acétique glacial, sont titrés par de l'acide perchlorique 0,01 N en solution dans de l'acide acétique glacial, en présence de vert de méthyle. Il faut 6,4 ml d'acide perchlorique 0,01 N pour neutraliser, ce qui correspond à un seul atome d'azote basique (mE de malouphylline = 402,6 mg).

Réduction de la malouphylline par le borohydrure de potassium — Malouphyllinol, XXXIII.

On ajoute, en 2 h, 500 mg de borohydrure de potassium à une solution de 100 g de malouphylline, dans 20 ml de méthanol. On dilue largement à l'eau et on extrait avec du chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène lavé, séché, distillé donne 110 mg de résidu blanc qui, après cristallisation dans le méthanol, a pour point de fusion 257° et dont le spectre

IR (fig. 10) ne présente plus de bande carbonyle à 1 720 cm^{-1} et présente des bandes hydroxyle à 3 290 et 1 030 cm^{-1}.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (fig. 18) présente les signaux suivants :

singulet à δ 0,81 *p.p.m.*	CH_3 angulaire
doublet à δ 1,03 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 1,95 *p.p.m.*	CH_3 du groupe CO — CH_3
singulet à δ 2,26 *p.p.m.*	6 H du groupe $N(CH_3)_2$
singulet à δ 3,46 *p.p.m.*	2 H liés à une fonction alcool correspondant à une fonction alcool primaire.

Le signal du groupe aldéhyde a disparu.

Un échantillon préparé pour analyse, présente les constantes suivantes : F = 257°, $[\alpha]_D$ — 11 ($CHCl_3$, c = 0,8)

Analyse $C_{25}H_{44}O_2N_2$ (P. M. 404,616) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % : C 74,21 H 10,96
Tr. : 74,16 11,04.

Réduction de la malouphylline par l'hydrure d'aluminium-lithium - Dihydrodesoxomalouphyllinol, XXXIV.

500 mg de malouphylline sont dissous dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre (redistillé extemporanément sur hydrure d'aluminium-lithium). On ajoute 500 mg d'hydrure d'aluminium-lithium et on porte, pendant 72 h, à l'ébullition à reflux. Après refroidissement, on détruit l'excès d'hydrure par de l'éther aqueux. Le précipité d'alumine est séparé par filtration sur papier et lavé à l'éther. Le filtrat et l'éther de lavage sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés à sec. On obtient 500 mg de résidu blanc F = 197° qui, après cristallisation dans le méthanol et sublimation à 200-210° sous vide 0,01 mm/Hg fournissent 300 mg de dihydrodesoxomalouphyllinol, F = 223°, $[\alpha]_D$ + 4 ($CHCl_3$, c = 1). Le spectre IR (fig. 11) est caractérisé par la disparition du carbonyle à 1 720 cm^{-1}, des bandes acétamide à 1 580, 1 642 et 1 653 cm^{-1} et la présence de bandes hydroxyle à 3 290 et 1 030 cm^{-1}.

50 mg, dissous dans du méthanol, sont additionnés d'acide chlorhydrique 2 N. Après évaporation à sec, on obtient un dichlorhydrate cristallisable du méthanol F > 300° et dont le spectre IR présente une bande à 2 490 cm^{-1} (NH_2^+) caractéristique d'une amine secondaire (fig. 12).

30 mg sont acétylés par chauffage 1 h au bain-marie en présence de 1 ml de pyridine et 1 ml d'anhydride acétique. Après dilution à l'eau et alcalinisation par du carbonate de sodium, on extrait par du chlorure de méthy-

lène un produit huileux, XXXV, dont le spectre IR présente des bandes ester à 1 740 et 1 230 cm^{-1} et amide tertiaire à 1 650 cm^{-1}.

Analyse $C_{25}H_{46}ON_2$ (P. M. 390,632) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 76,86	H 11,87	N 7,17	O 4,10
Tr. :	76,44	11,84	7,52	4,20.

Analyse $C_{25}H_{46}ON_2$, ClH (produit cristallisé du méthanol) (P. M. 463, 562) :
Calc. % : Cl 15,32 Tr. % : 15,55.

Méthylation, selon Eschweiler-Clarke, du dihydrodesoxomalouphyllinol — Méthyldihydrodesoxomalouphyllinol, XXXVI.

205 mg de dihydrodesoxomalouphyllinol sont chauffés 4 h au bain-marie bouillant avec 5 ml de solution de formaldéhyde à 40 % et 5 ml d'acide formique. Après refroidissement, on dilue à l'eau, alcalinise avec de la soude et extrait avec de l'éther 220 mg d'un produit blanc F = 204° dont le spectre IR présente une bande ester formique à 1 740 cm^{-1}. Après saponification par chauffage 1 h à reflux dans 20 ml de potasse méthanolique 2 N, on extrait, par du chlorure de méthylène, après dilution avec de l'eau, 205 mg d'un produit, recristallisable dans le méthanol F = 210°, $[\alpha]_D$ + 4 ($CHCl_3$, c = 1,2).

Le spectre IR de la base (fig. 13) présente des bandes OH à 3 120 et 1 040 cm^{-1}.

Le spectre IR du dichlorhydrate ne présente plus qu'une large bande à 2 700 cm^{-1}, caractéristique des amines tertiaires.

Analyse $C_{26}H_{46}ON_2$ (P. M. 405, 657) (produit cristallisé du méthanol) :

Calc. % :	C 77,17	H 11,96	N 6,92
Tr. :	77,11	11,99	7,21.

Iodométhylation du méthyldihydrodesoxomalouphyllinol - Diiodure de triméthyldihydrodesoxomalouphyllinolium, XXXVII *a*

100 mg de méthyldihydrodesoxomalouphyllinol sont chauffés 1 h au bain-marie avec 7 ml d'iodure de méthyle et 5 ml de méthanol. Après évaporation à sec et lavage à l'éther, on obtient 110 mg d'iodométhylate sous forme de mousse blanche.

Réaction d'Hofmann sur l'hydroxyde de triméthyldihydrodesoxomalouphyllinolium, XXXVII *b*

Le diiodométhylate en solution dans le méthanol est passé sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase OH^-. L'hydroxyde évaporé à sec dans un tube à sublimation est soumis à une pyrolyse à 230° sous vide

initial de 0,01 mm/Hg. Deux produits subliment à des hauteurs différentes, en quantités sensiblement égales.

Le premier, 40 mg, F = 220-221°, $[\alpha]_D$ + 6 ($CHCl_3$, $c = 0,5$) est identique à la tétraméthyldihydroholarrhimine XXXVIII, les spectres IR (fig. 14) des deux produits sont superposables et le point de fusion mélangé ne subit aucune dépression.

Analyse $C_{25}H_{46}ON_2$ (P. M. 390,63) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 76,86	H 11,87	N 7,17
Tr. :	76,88	11,88	7,75.

Le second, XXXIX, 40 mg, F = 115°, $[\alpha]_D$ — 8 ($CHCl_3$, $c = 1,1$) ne possède qu'un seul azote et a pour forme brute $C_{23}H_{39}ON$.

Son spectre IR (fig. 15) est caractérisé par l'absence de bande hydroxyle à 3 010 cm^{-1}.

Il ne possède pas de double liaison hydrogénable en présence de catalyseur au platine.

Analyse $C_{23}H_{39}NO$ (P. M. 345,55) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 79,94	H 11,38	N 4,05
Tr. :	79,82	11,40	4,10.

Réaction de Von Braun sur le produit de pyrolyse, XXXIX.

75 mg de produit de pyrolyse XXXIX sont dissous et agités dans 20 ml d'éther anhydre. On ajoute cette solution en 30 mn à 40 mg de bromure de cyanogène dissous dans 10 ml d'éther anhydre. Après 30 mn d'agitation, on évapore à sec; on lave le résidu avec de l'éther. On sépare un insoluble dans l'éther, 10 mg, constitué par un bromure d'ammonium quaternaire. La nouvelle solution éthérée est évaporée à sec et fournit 65 mg de produit blanc dont le spectre IR possède une bande d'absorption à 2 200 cm^{-1} caractéristique du groupement $C \equiv N$ et qui sont traités 46 h. à reflux sous azote, par une solution alcoolique de potasse (éthanol 5 ml, potasse 1 g). Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène 60 mg d'un produit XL présentant des bandes d'absorption NH à l'infrarouge et qui seront désaminés directement.

Désamination oxydante selon Ruschig *du produit XL de la réaction de Von Braun précédente, oxydo-(20 R)* 18,20 *prégnane*-5-α *one*-3 *XLI*

60 mg du produit XL sont dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène sec, en présence d'un peu de sulfate de sodium; on soumet à l'agitation magnétique et on ajoute en 30 mn 40 mg de N-chlorosuccinimide. Le chlorure de méthylène est lavé 2 fois avec de l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec, à froid, sous pression réduite. La

chloramine obtenue est traitée par 10 ml de solution de méthanolate de sodium (méthanol 10 ml-sodium 150 mg), 1 h à reflux, sous azote. Après refroidissement on verse le produit de la réaction dans 100 ml d'acide sulfurique 2 N. Après 12 h. de contact à froid, on extrait par du chlorure de méthylène 55 mg de produit qui sont chromatographiés sur 2 g d'alumine standardisée Merck.

Les fractions éluées par le benzène, 40 mg, donnent par cristallisation dans l'éther de pétrole un produit F = 148-149°, $[\alpha]_D + 28$ ($CHCl_3$, $c = 0,8$) dont le spectre IR (fig. 16) présente à 1 710 cm^{-1} une bande carbonyle, à 1 410 cm^{-1}, CH_2 en α d'une C = O en 3
à 1 080 cm^{-1}, hétérocycle tétrahydrofurannique.

Ce produit a été identifié à l'oxydo-(20 R) 18-20 prégnan-5α one-3, XLI, précédemment préparé par Jeger (11). Les spectres IR des deux produits sont superposables, et le point de fusion de leur mélange ne subit aucune dépression.

Analyse $C_{21}H_{32}O_2$ (P. M. 316,47) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 79,40	H 10,19
Tr.	:	79,64	10,30.

Réduction, selon Wolff-Kishner, de l'hydrazone de la malouphylline — Chonémorphine, VII.

100 mg de sodium sont dissous dans 4 ml de diéthylène-glycol, après amorçage à chaud. Après refroidissement, on ajoute 0,5 ml d'hydrate d'hydrazine, puis 100 mg d'hydrazone de la malouphylline. On chauffe 20 h, sous courant d'azote, à 190-200°. Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait avec du chlorure de méthylène 95 mg de produit blanc qui sont chromatographiés sur 3 g d'alumine d'activité III (6 % d'eau).

Les fractions benzèniques, 55 mg, traités par de l'acétone donnent un dérivé isopropylidène (spectre IR, bande d'absorption C = N à 1 665 cm^{-1}) cristallisé, identique au dérivé isopropylidène de la chonemorphine. Ce produit est traité par 10 ml d'acide chlorhydrique 2 N, la solution acide est alcalinisée avec de la soude et extraite avec du chlorure de méthylène. On obtient 50 mg de chonemorphine cristallisable dans le méthanol, F = 149°, $[\alpha]_D + 25$ ($CHCl_3$, $c = 1$).

Analyse $C_{23}H_{42}N_2$ (P. M. 346,58) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 79,70	H 12,22	N 8,08
Tr.	:	79,60	12,07	8,86.

Iodométhylate de malouphylline, XLIV *a.*

100 mg de malouphylline, en solution dans 5 ml de méthanol, sont traités 4 h à reflux par 5 ml d'iodure de méthyle. Après évaporation à sec et lavage à l'éther, on obtient 110 mg d'une mousse jaune, non cristallisable directement.

Réaction d'Hofmann sur l'hydroxyde de malouphyllinium, XLIV *b*

L'iodométhylate XLIV *a*, en solution dans le méthanol, est passé sur résine échangeuse d'ions IRA 410 en phase OH^-. La solution alcoolique de base est évaporée à sec dans un tube à sublimer et le résidu est soumis à la pyrolyse à 190-200° sous vide initial de 0,01 mm/Hg. Le sublimat recueilli est identique à la malouphylline.

Désamination oxydante selon Ruschig du dihydrodesoxomalouphyllinol, Cétone XLVII.

On ajoute, en une heure, à la température du laboratoire, avec agitation magnétique, 98 mg de N-chlorosuccinimide à une solution de 280 mg de dihydrodesoxomalouphyllinol dans 10 ml de chlorure de méthylène sec, en présence d'un peu de sulfate de sodium. Le chlorure de méthylène est lavé à l'eau 2 fois, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec, à froid, sous pression réduite. Le résidu, 330 mg, est mis à sécher pendant une heure dans un exsiccateur avant d'être traité 1 h à reflux par 30 ml de méthanolate de sodium (méthanol anhydre 30 ml-sodium 350 mg), sous atmosphère d'azote. Après refroidissement, on verse la solution dans 100 ml d'acide sulfurique N. Le produit est soluble. Après 24 h, on alcalinise avec de la soude et on extrait à l'éther 265 mg d'un produit huileux dont le spectre IR présente une bande carbonyle à 1 710 cm^{-1}. Par cristallisation du mélange chlorure de méthylène-hexane, on obtient 80 mg d'un produit cristallisé F = 132°. Après cristallisation dans l'hexane, il présente les constantes suivantes F = 147°, $[\alpha]_D$ + 32 ($CHCl_3$, c = 0,3).

Réduction par le borohydrure de sodium de la cétone XLVII — *Acétylation du diol obtenu.*

A 260 mg de cétone XLVII, dissous dans 20 ml de méthanol, on ajoute, en 2 h, 260 mg de borohydrure de sodium, avec agitation magnétique, à la température du laboratoire. Après dilution avec de l'eau, on extrait avec du chlorure de méthylène 260 mg d'un produit dont le spectre IR ne possède plus de bande C = O à 1 710 cm^{-1} et qui sera acétylé directement par chauffage 30 mn avec 2 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride

acétique. Après 12 h de contact, on évapore à sec sous vide, dilue avec de l'eau distillée, alcalinise par du bicarbonate de sodium et extrait avec du chlorure de méthylène 280 mg d'un produit coloré qui est filtrée sur 4 g d'alumine. Les fractions benzéniques réunies, 240 mg, donnent un produit huileux dont le spectre IR présente une forte bande ester à 1740 cm^{-1}.

Le spectre de R.M.N. de ce produit est en accord avec la formule XLVIII et présente :

un singulet à δ 0,83 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un doublet à δ 0,96 *p.p.m.*	CH_3 en 21
un singulet à δ 2,03 *p.p.m.*	3 H d'un groupe $COCH_3$
un singulet à δ 2,05 *p.p.m.*	3 H d'un groupe $COCH_3$
un singulet à δ 2,16 *p.p.m.*	6 H d'un groupe $N(CH_3)_2$.

Réaction de Von Braun sur le dérivé diacétylé, XLVIII.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 235 mg de dérivé acétylé XLVIII dans 10 ml d'éther anhydre à une solution de 500 mg de bromure de cyanogène dans 10 ml d'éther anhydre, avec agitation. La solution se trouble. Après 2 h, on sépare par filtration et lave à l'éther le précipité formé par le bromure d'ammonium quaternaire LIII.

Les filtrats éthérés évaporés à sec fournissent 210 mg d'un produit huileux qui présente au spectre IR à 2 200 cm^{-1} une bande d'absorption caractéristique du groupement $C \equiv N$ et une bande ester à 1 740 cm^{-1}.

Ce produit est traité 4 h à reflux, sous courant d'azote par 5 ml d'une solution hydroalcoolique de potasse (OHK 15 g — eau 11 ml — méthanol 70 ml). Après dilution avec de l'eau, on extrait par du chlorure de méthylène 150 mg d'un produit huileux qui présente une réaction de Mayer négative.

Le spectre IR de ce produit LIV, présente des bandes d'absorption à 3 340 et 1 040 cm^{-1} (OH) et à 1 080 cm^{-1} (hétérocycle tétrahydrofurannique).

Le spectre de R.M.N. présente les signaux suivants :

un singulet à δ 0,75 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un doublet à δ 1,26 *p.p.m.*	CH_3 en 21.

Les singulets des groupes $COCH_3$ (ester acétique) et $N(CH_3)_2$ ont disparu.

Oxydation sulfochromique du produit précédent LIV : *oxydo-* (20 R) 18-20 *prégnan-5α one-3*, XLI.

140 mg du produit LIV sont dissous dans 20 ml d'acétone. On refroidit - 10° et on ajoute 0,2 ml de réactif oxydant (CrO_3 26,73 g SO_4H_2 23 ml —

OH_2 *qsp* 100 ml). On maintient une agitation énergique pendant 10 mn, à la fin desquelles on verse le tout dans 50 ml d'une solution d'acétate de sodium à 10 % et on extrait avec de l'éther 130 mg d'un résidu huileux qui sont chromatographiés sur 4 g d'alumine standardisée Merck.

Les fractions benzéniques, 94 mg, fournissent un produit cristallisé donnant, par recristallisation de l'éther de pétrole, 80 mg d'un produit F = 147-148°, $[\alpha]_D$ + 28 (c = 0,8 $CHCl_3$) identique à l'oxydo-(20 R) 18-20 prégnan-5α one-3 précédemment obtenu.

Analyse $C_{21}H_{32}O_2$ (P. M. 316,47) (produit sublimé):
Calc. % : C 79,70 H 10,19
Tr. : 79,64 10,30.

Tosylation du malouphyllinol XXXIII : *para-toluène sulfonate d'acétamido-3β N-méthylconaninium*, LVII.

A 70 mg de malouphyllinol, en solution dans 2 ml de pyridine anhydre, on ajoute 50 mg de chlorure de l'acide *p*-toluène sulfonique. Après 12 h de contact, on évapore à sec; on reprend le résidu par de l'eau distillée et on le neutralise avec du bicarbonate de sodium. On évapore de nouveau à sec, sous vide, et le résidu est repris par du chloroforme chaud, jusqu'à ce que l'extrait chloroformique donne une réaction de Mayer négative. Les solutions chloroformiques sont filtrées et, par évaporation à sec, donnent 80 mg de tosylate, LVII.

Iodométhylate de N-acétyl dihydroconamine, LVIII.

80 mg de tosylate LVII sont dissous dans 60 ml d'acétone; on ajoute 50 mg d'iodure de sodium et on porte 30 mn à l'ébullition à reflux au bain-marie. On filtre à chaud et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par du méthanol. La solution est filtrée et de nouveau évaporée à sec. Le nouveau résidu est repris par du chloroforme chaud à plusieurs reprises jusqu'à ce que l'extrait chloroformique donne une réaction de Mayer négative. Les solutions chloroformiques filtrées sont de nouveau évaporées à sec. Le résidu est repris par de l'eau distillée. Après filtration et évaporation à sec, on obtient 40 mg de résidu présentant une réaction de Mayer positive et cristallisant du mélange alcool-éther, F = 235°.

Le spectre IR présente des bandes d'absorption à :

3 260 cm^{-1} (NH).
1 636 et 1 545 cm^{-1} ($NHCOCH_3$)
pas de bande NH_3^+, NH_2^+, NH^+.

Le spectre de R.M.N. (fig. 22) (en solution dans OD_2) présente les signaux suivants :

un singulet	à δ 0,71 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un doublet	à δ 1,25 *p.p.m.*	CH_3 en 21
un singulet	à δ 1,88 *p.p.m.*	CH_3 du groupe $COCH_3$
deux singulets	à δ 2,93 *p.p.m.*	et 3,12 *p.p.m.* représentant chacun les 3 H d'un CH_3, rattachés à l'azote.

Déméthylation selon Von Braun de la dihydroconessine : dihydroisoconessimine, LX.

1) *Cyanamide* :

On verse, goutte à goutte, une solution de 12,3 g de dihydroconessine dans 50 ml d'éther anhydre dans une solution refroidie à — 5° de bromure de cyanogène dans 50 ml d'éther anhydre et agitée magnétiquement. On laisse 1 h sous agitation après que toute la dihydroconessine ait été versée. L'éther est filtré, l'insoluble, 3,6 g, est lavé avec de l'éther. Les solutions éthérées réunies sont extraites par de l'acide acétique à 10 %. Les solutions acétiques sont alcalinisées par de la soude et 9,6 g de cyanamide, extraits par du chlorure de méthylène. Le spectre IR de la cyanamide, F = 164°, $[\alpha]_D + 61$ ($CHCl_3$ $c = 1,3$), présente une bande d'absorption $C \equiv N$ à 2 200 cm^{-1}.

2) *Dihydroisoconessimine* LX :

9,5 g de cyanamide sont traités 48 h à reflux, sous courant d'azote, par 20 g de potasse en solution dans 120 ml d'éthanol. Après refroidissement et dilution avec de l'eau, on extrait, par du chlorure de méthylène, 8,9 g de dihydroisoconessimine LX brute.

Une partie, 200 mg, est purifiée par sublimation, F = 98°, $[\alpha]_D + 56$ ($CHCl_3$ $c = 1,1$).

Analyse $C_{23}H_{40}N_2$ (P. M. 344,57) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 80,17	H 11,70	N 8,13
Tr. :	79,95	H 11,52	8,55.

Désamination oxydante selon Ruschig de la dihydroisoconessimine — oxo-3 conanine, LXI.

On ajoute en 4 h, 4 g de N chlorosuccinimide (PM. 133,5) à une solution dans 100 ml de chlorure de méthylène sec de 8 g de dihydroisoconessimine, en présence d'un peu de sulfate de sodium, avec agitation magnétique. Le chlorure de méthylène est lavé deux fois avec de l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous pression réduite à une tempé-

rature inférieure à 30°. Le résidu blanc 8,08 g est repris par 450 ml de méthanolate de sodium (5 g de Na dissous dans 450 ml de méthanol anhydre) et la solution est portée 1 h à reflux, au bain d'huile, sous courant d'azote. Après refroidissement, la solution est versée dans 1 l de solution d'acide sulfurique à 10 %. Après 12 h de contact, la solution acide est alcalinisée avec précautions par de l'ammoniaque et extraite par du chlorure de méthylène.

Le chlorure de méthylène lavé, séché sur sulfate de sodium, fournit 7,43 g de résidu qui seront chromatographiés sur 220 g d'alumine standardisée Merck.

L'éluat est recueilli par fractions de 250 ml :

Fractions	Éluat		
1-9	benzène	1,66 g	cristallisé
10-11	chlorure de méthylène	0,29 g	—
12-18	chlorure de méthylène	1,745 g	huileux jaune
19-20	Méthanol	3,717 g	cristallisé jaune

Les fractions 1-11 réunies présentent au spectre IR une bande d'absorption C = O à 1 710 cm^{-1} et fournissent, par cristallisation de l'acétone, un premier jet d'oxo-3 conanine, F = 145°. Les eaux-mères sublimées fournissent 500 mg d'oxo-3 conanine, F = 144°.

Un échantillon préparé pour analyse par cristallisation dans l'acétone et sublimation présente les constantes suivantes : F = 145-146°, $[\alpha]_D + 82°$ $CHCl_3$ $c = 1,1$).

Analyse $C_{22}H_{35}ON$ (P. M. 329,51) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 80,19	H 10,71	N 4,25
Tr. :	80,09	10,52	4,30.

Les fractions 12 à 18 sont constituées par un mélange d'oxo-3 conanine et d'un produit présentant une bande d'absorption IR à 1 665 cm^{-1}.

Les fractions 19-20 sont constituées essentiellement par ce produit présentant une bande d'absorption à 1 665 cm^{-1}.

Oxime de la conanone, cétoximo-3 conanine, LXII.

1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,5 g d'acétate de sodium en solution dans 100 ml de méthanol sont portés 15 mn à reflux au bain-marie. Le précipité de chlorure de sodium formé est séparé par filtration et la solution d'acétate d'hydroxylamine est versée sur 1,5 g de conanone-3. On porte 4 h à reflux au bain-marie. Après refroidissement, on dilue avec

de l'eau distillée, alcalinise avec de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène, 1,5 g d'oxime brute fournissant par cristallisation du méthanol un premier jet de 1,3 g F = 180°.

Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes : F = 182°, $[\alpha]_D$ + 68 ($CHCl_3$ c = 0,9).

Analyse $C_{22}H_{36}N_2O$ (P. M. 344, 520) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 76,69	H 10,53	N 8,13
Tr. :	76,47	10,49	8,30.

Réduction par le sodium et l'éthanol du cétoximo-3 conanine : dihydroconamine, LXIII, *amino-3β conanine.*

10 g de sodium sont ajoutés en 1 h par petits fragments à une solution bouillante de 1,1 g de cétoximo-3 conanine, dans 100 ml d'éthanol absolu. Après disparition de tout le sodium, on dilue avec l'éthanol à 95 c puis, avec de l'eau distillée et on extrait par du chlorure de méthylène 1 g de produit qui sera chromatographié sur 30 g d'alumine d'activité III (6 % d'eau).

Fractions	Éluant		
—	—	—	—
1-2	benzène	35 mg	huileux jaune
3	benzène	317 mg	huileux jaune
4-10	benzène	277 mg	huileux incolore
11-12	CH_2Cl_2	125 mg	huileux incolore
13-14	CH_2Cl_2	50 mg	cristallisé
15	méthanol	190 mg	jaune

Les fractions 1-2 sont mises de côté (dérivé amino-3α).

Les fractions 3 et 4-12 sont transformées séparément en chlorhydrate. Les spectres IR des deux chlorhydrates sont identiques et présentent des bandes NH_3^+ à 2 330, 1 905 et 1 626 cm^{-1}, caractéristiques des chlorhydrates d'amines primaires. Les chlorhydrates sont réunis et, recristallisés de l'éthanol, fournissent un premier jet de 570 mg, $[\alpha]_D$ + 42 (méthanol c = 1,1).

La base LXIII est préparée à partir du chlorhydrate, par dissolution dans l'eau, alcalinisation avec de l'ammoniaque et extraction avec de l'éther, F = 93°, $[\alpha]_D$ + 57 ($CHCl_3$ c = 1,3).

Analyse $C_{22}H_{38}N_2$: (P. M. 330, 54) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 79,94	H 11,59	N 8,48
Tr. :	79,38	11,55	8,85.

N-acétylation de la dihydroconamine — acétamido-3β conanine, LXIV.

170 mg d'amino-3β conanine sont laissés 12 h à la température du laboratoire en contact avec 2 ml d'anhydride acétique. Après évaporation à sec, on alcalinise avec de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène 175 mg de dérivé cristallisable dans l'acétone.

Un échantillon préparé pour analyse, par cristallisations successives dans l'acétone et sublimation, présente les constantes suivantes :

$$F = 219\text{-}220^{\circ},\ [\alpha]_D + 42\ (CHCl_3\ c = 0{,}9).$$

Spectre IR : bandes d'absorption de la fonction acétamide à 3 260 cm^{-1} (NH), 1 645 et 1 550 cm^{-1} ($NHCOCH_3$).

Analyse $C_{24}H_{40}ON_2$, OH_2 (P. M. 390,59) (produit sublimé) :

Calc. % :	C 73,79	H 10,84	N 7,17
Tr. :	73,61	10,79	7,53.

Iodométhylation de l'acétamido-3β conanine – Iodométhylate d'acétamido-3β conanine, LVIII.

167 mg d'acétamido-3β conanine-5α sont traités 4 h à reflux par 2 ml d'iodure de méthyle et 2 ml de méthanol. On évapore à sec; le résidu est lavé avec de l'éther et repris par de l'eau distillée. La solution aqueuse est filtrée et évaporée à sec. Le résidu, 150 mg, dissous dans le minimum d'éthanol et additionné d'éther, fournit un premier jet de 70 mg d'iodométhylate, $F = 235^{\circ}$, $[\alpha]_D + 22^{\circ}$ (méthanol $c = 0{,}9$).

Spectre IR : 3 260 cm^{-1} (NH)
1 636 et 1 545 cm^{-1} ($NHCOCH_3$)
pas de NH_3^+, NH_2^+, NH^+.

Spectre de R.M.N :

un singulet à δ 0,71 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un doublet à δ 1,25 *p.p.m.*	CH_3 en 21
un singulet à δ 1,88 *p.p.m.*	CH_3 du groupe — $COCH_3$.

Deux singulets à δ 2,93 *p.p.m.* et 3,12 *p.p.m.* représentent chacun un méthyle rattaché à l'azote.

Ce produit est identique à celui préparé à partir du malouphyllinol.

Aldéhyde LXX *à partir de la tétraméthyldihydroholarrmine*, LXIX.

80 mg de tétraméthyldihydroholarrhimine sont dissous dans 5 ml d'acide acétique; on ajoute, goutte à goutte, 20 mg d'anhydride chromique en

solution dans 2 ml d'eau. Après 17 h de contact, on ajoute 10 ml de méthanol. Après 1 h de contact, on dilue avec de l'eau, on alcalinise avec de l'ammoniaque et extrait avec du chlorure de méthylène 60 mg de produit qui seront chromatographiés sur 2 g d'alumine standardisée Merck. Les fractions benzèniques, 40 mg, sont sublimées à 60° sous vide initial 0,01 mm/Hg, et le sublimat est recristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient un premier jet de 30 mg, F = 101°, dont le spectre IR présente une bande d'absorption C = O à 1 720 cm^{-1} et dont le spectre de R.M.N. (fig. 20) présente les caractéristiques suivantes :

singulet à δ 0,67 *p.p.m.*	CH_3 en 19
doublet à δ 0,85 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 2,02 *p.p.m.*	$_2CH_3$ du $N(CH_3)_2$ en 20
singulet à δ 2,25 *p.p.m.*	$_2CH_3$ du $N(CH_3)_2$ en 3
singulet à δ 9,60 *p.p.m.*	H du groupe — CHO.

Le spectre de R.M.N. (fig. 19) de la tétraméthyldihydroholarrhimine présente les caractéristiques suivantes :

singulet à δ 0,79 *p.p.m.*	CH_3 en 19
doublet à δ 1,02 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 2,26 *p.p.m.*	12 H des groupes N $(CH_3)_2$ en 3 et en 20.
singulet à δ 3,48 *p.p.m.*	2 H du groupe CH_2 — OH.

N-acétylchonémorphine — acétamido-3β diméthylamino-20α prégnane-5α.

447 mg d'amino-3β diméthylamino-20α prégnane-5α sont traités par 2 ml d'anhydride acétique. Après 12 h de contact à la température du laboratoire, on concentre au bain-marie, sous pression réduite, dilue avec de l'eau, alcalinise avec de l'ammoniaque et extrait par du chlorure de méthylène. On obtient 450 mg d'un produit cristallisé blanc qui, dissous dans le benzène, sont chromatographiés sur 13,5 g d'alumine standardisée Merck. L'éluat est recueilli par fractions de 100 ml. Les fractions benzèniques et éthérées réunies fournissent 420 mg de dérivé acétylé cristallisable dans l'acétone, F = 274°, $[\alpha]_D$ + 14 ($CHCl_3$ c = 0,9 (19).

Analyse $C_{25}H_{44}N_2O$ (P. M. 388,62) (produit cristallisé de l'acétone) :

Calc. % :	C 77,26	H 11,41	O 4,12	N 7,21
Tr. :	76,90	11,41	4,14	7,57.

Spectre IR : 3 265 cm^{-1} (NH)
1 640 cm^{-1} et 1 574 cm^{-1} ($NHCOCH_3$).

Spectre de R.M.N. (fig. 21) :

singulet à δ 0,64 *p.p.m.*	CH_3 en 18
singulet à δ 0,78 *p.p.m.*	CH_3 en 19
doublet à δ 0,85 *p.p.m.*	CH_3 en 21
singulet à δ 1,95 *p.p.m.*	CH_3 du groupe $COCH_3$
singulet à δ 2,18 *p.p.m.*	$_2CH_3$ du groupe $N — (CH_3)_2$.

Malouphyllamine.

La malouphyllamine, LXXII, peu soluble dans l'éther, soluble dans le chlorure de méthylène, le chloroforme, cristallise de ses solutions dans l'acétone. Elle est facilement sublimable à 180° sous 0,01 mm/Hg. Elle présente les constantes suivantes : F = 219-220°, $[\alpha]_D$ + 42 ($CHCl_3$ $c = 0,9$).

Son spectre UV est transparent entre 200 et 400 mμ.

Son spectre IR (fig. 24) présente des bandes d'absorption à 3 446 (NH), 1530, 1642 et 1653 cm^{-1} (fonction acétamide).

Son spectre de R.M.N. présente les caractéristiques suivantes : (fig. 23).

un singulet	à δ 0,75 *p.p.m.*	CH_3 en 19
un doublet	à δ 1,03 *p.p.m.*	CH_3 en 21
un singulet	à δ 1,97 *p.p.m.*	3 H du groupe $CO — CH_3$
un singulet	à δ 2,23 *p.p.m.*	3 H du groupe $N — CH_3$

deux signaux à δ 2,93 et 3,10 *p.p.m.* ne représentant qu'un seul hydrogène à l'intégration.

Son spectre de masse donne, pour poids moléculaire, 372 et présente un pic très intense à m/e = 71 (fig. 26).

Elle répond à la formule brute $C_{24}H_{40}ON_2$.

Analyse $C_{24}H_{40}ON_2$, OH_2 (P. M. 390, 59) :

Calc. % :	C 73,79	H 10,84	N 7,17
Tr. :	73,88	10,96	6,91.

Chlorhydrate de malouphyllamine.

20 mg de malouphyllamine sont dissous dans 0,5 ml de méthanol. On ajoute une goutte d'acide chlorhydrique 2 N. Après évaporation à sec, sous pression réduite, on obtient 20 mg de chlorhydrate cristallisable dans le méthanol.

Le spectre IR (fig. 25) de ce chlorhydrate présente à 2 685 cm^{-1} une bande NH^+ caractéristique des amines tertiaires stéroïdiques (62).

Réduction de la malouphyllamine par l'hydrure d'aluminium-lithium, Dihydrodesoxomalouphyllamine, LXXIII.

250 mg de malouphyllamine sont dissous dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute 250 mg d'hydrure d'aluminium-lithium et on porte 72 h à reflux au bain d'huile. L'excès d'hydrure est détruit par de l'éther aqueux .On filtre sur papier. Le précipité d'alumine formé est lavé avec de l'éther. L'éther de lavage et le filtrat sont séchés sur sulfate de sodium et par évaporation à sec sous pression réduite fournissent 250 mg d'un produit huileux purifié par chromatographie sur 7,5 g d'alumine d'activité III (6 % d'eau). Les fractions benzéniques fournissent 200 mg d'une huile incolore qui est transformée en chlorhydrate, cristallisable de l'éthanol, F > 300°, $[\alpha]_D$ + 29 (c = 1, éthanol).

Analyse $C_{24}H_{42}N_2$, Cl_2, $_2OH_2$:

Calc. % :	C 61,68	H 10,35	N 5,99	Cl 15,11
Tr. :	61,49	10.00	6,30	14,73.

Désamination oxydante selon Ruschig de la dihydrodesoxomalouphyllamine — Oxo-3 conanine-5α, LXI.

A 150 mg de dihydrodesoxomalouphyllamine en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute, par petites portions, 50 mg de N-chloro-succinimide, à froid, avec agitation. Après 1 h d'agitation, la solution est lavée à deux reprises par de l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium évaporée à sec, et le résidu est traité 1 h à reflux sous azote, par 10 ml de méthanolate de sodium.

La solution est versée, après refroidissement, dans 100 ml d'acide sulfurique 4 N. Après 12 h de contact, on alcalinise avec de la soude et extrait par du chlorure de méthylène 144 mg d'une huile jaune qui, après dissolution dans le benzène, est purifiée par chromatographie sur 5 g d'alumine.

L'éluat est recueilli par fractions de 25 ml.

Éluant	Fractions		
Benzène	1-5	35 mg	huile blanche
Éther	6-9	38 mg	huile jaune
Méthanol	10-11	71 mg	huile jaune

Les fractions benzéniques fournissent, par sublimation, à 100° sous 0,01 mm, 25 mg d'oxo-3 conanine-5α, F = 145-146°, identique à celle préparée à partir de la dihydroconessine (même spectre IR, même Rf, le point de fusion du mélange ne subit aucune dépression).

CONCLUSION

L'étude des alcaloïdes extraits du *Malouetia bequaertiana* E. Woodson (Apocynacées) constitue le sujet de cette thèse.

Six alcaloïdes stéroïdiques ont pu être isolés des différentes parties étudiées de la plante dont trois :

funtuphyllamine B (écorces de racines) LXVII
funtuphyllamine C (feuilles) LXVIII
funtumafrine C (feuilles) V

étaient connus, ayant été isolés des feuilles du *Funtumia africana* (Apocynacées), par Q. Khuong-Huu (62).

Les trois autres :

malouétine (écorces de tiges, de racines et de troncs) I
malouphylline (feuilles) XXXII
malouphyllamine (feuilles) LXXII

sont nouveaux et la détermination de leurs structures a pu être réalisée.

La *malouétine*, *I*, alcaloïde curarisant, est le *bis*-triméthylammonium-3β-20α prégnane-5α. Cette structure a été déterminée par des réactions chimiques de dégradation et par synthèse partielle à partir de la funtumafrine C, V. Cette dernière étant présente dans les feuilles du *Malouétia bequaertiana* peut être considérée comme un précurseur naturel de la malouétine.

D'autre part, les synthèses partielles des trois stéréoisomères de la malouétine, dans la série du prégnane-5α, c'est-à-dire les *bis*-triméthylammonium-3β-20β, 3α-20α et 3α-20β, ont été faites.

Les dérivés du *bis*-triméthylammonium-3β-20β prégnane-5α ont été préparés à partir de la prégnane-5α dione-3-20, sur laquelle ont été greffées des fonctions aminées en 3 et 20 par réduction de la dioxime.

La synthèse des *bis*-triméthylammonium-3α-20α et 3α-20β a été faite à partir de la funtumine ou amino-3α oxo-20 prégnane-5α, alcaloïde du *Funtumia latifolia* (62), par réduction de son oxime.

D'autre part, la réduction des cétoximes en 20 conduisant au mélange des dérivés amino-20α et 20β, les méthodes stéréospécifiques d'introduction d'une fonction aminée ont été étudiées pour la synthèse du *bis*-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α, à partir de la funtumidine ou amino-3α hydroxy-20α prégnane-5α, alcaloïde du *Funtumia latifolia* (62) :

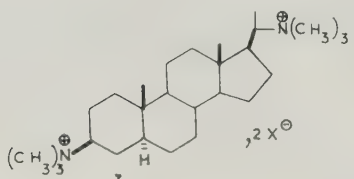
— l'action de la diméthylamine sur le tosylate de diméthylfuntumidine ne conduit pas au dérivé amino-20β cherché, mais donne, par élimination du groupe tosyle, le diméthylamino-3α pregn-5α ène-20;

— la réduction du dérivé azido-20β conduit bien au dérivé amino-20β, mais, avec un rendement assez faible, par suite d'une hydrogénolyse secondaire engendrant la chaîne éthyle du prégnane-5α.

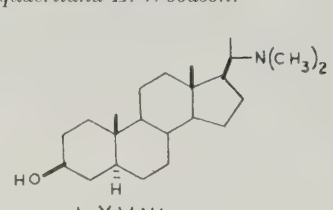
La *malouphylline*, XXXII, est l'acétamido-3β diméthylamino-20α prégnane-5α al-18. Cette structure a été déterminée par des méthodes

TABLEAU XVIII

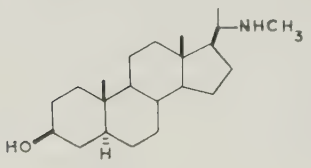
Alcaloïdes isolés du malouetia bequaertiana E. Woodson.



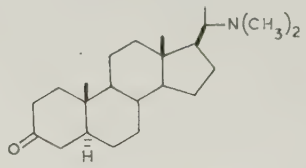
I
MALOUETINE



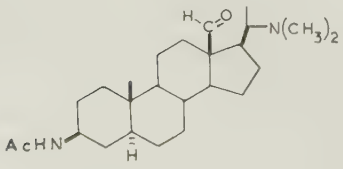
LXVIII
FUNTUPHYLLAMINE C



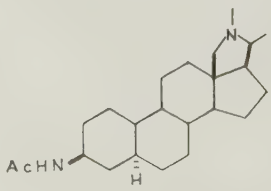
LXVII
FUNTUPHYLLAMINE B



V
FUNTUMAFRINE C



XXXII
MALOUPHYLLINE



LXXII
MALOUPHYLLAMINE

chimiques de dégradation et par des méthodes physiques faisant appel à l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire.

La malouphylline est le premier alcaloïde isolé possédant une fonction aldéhydique en 18 d'un stéroïde, laquelle est stabilisée par le voisinage du groupe diméthylamino en 20 α. Cette fonction fait de la malouphylline un intermédiaire possible dans la biosynthèse des alcaloïdes du groupe de la conanine, dont la malouphyllamine LXXII est un représentant, le passage de la malouphylline au système conanine étant réalisable chimiquement.

La *malouphyllamine*, LXXII, est l'acétamido-3β conanine-5α. Cette structure a été déterminée par des réactions chimiques aboutissant à l'oxo-3 conanine-5α, produit précédemment préparé par Sorm d'une part, Jeger d'autre part, et, par synthèse partielle à partir de l'oxo-3 conanine-5α.

Cette structure a été confirmée par l'étude du spectre de masse de la malouphyllamine, comparativement aux spectres de masse de divers stéroïdes aminés et par celle du spectre de résonance magnétique nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Bannard et Mac Kay, *Canad. J. Chem.*, 1955, **33**, 1166.
(2) D. H. R. Barton, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1027.
(3) D. H. R. Barton et L. R. Morgan Jr., *Proc. Chem. Soc.*, Juin 1961, p. 206.
(4) Bernauer, *Fortschr. Chem. org. Naturst.*, 1959, **17**, 183.
(5) A. Bertho et M. Gotz, *Ann. Chem.*, 1958, **619**, 1-3, 96-121.
(6) A. Bertho et Maier, *Liebigs Ann.*, 1938, **498**, 50.
(7) R. Beugelmans, C. Kan-Fan et J. Le Men, sous presse.
(8) N. G. Bisset, *Ann. Bogorienses*, 1958, **3**, 105.
(9) J. H. Boyer, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 5865.
(10) H. Budzikiewicz et C. Djerassi, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1430.
(11) P. Buschacher, J. Kalvada, D. Arigoni et O. Jeger, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2905.
(12) A. Cave, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1962.
(13) A. Cave, L. Tan, M. Lebœuf et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 646.
(14) V. Cerny, Communication particulière.
(15) V. Cerny, L. Labler et F. Sorm, *Chem. Listy.*, 1955, **51**, 2351.
(16) V. Cerny, L. Labler et F. Sorm, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1957, **22**, 76.
(17) V. Cerny et F. Sorm, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1955, **20**, 1473.
(18) V. Cerny et F. Sorm, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1959, **24**, 4015.
(19) A. Chatterjee et B. Das, *Chem. Ind.*, 1959, p. 1445.
(20) A. Chatterjee et B. Das, *Chem. Ind.*, 1960, p. 290.
(21) Conway, *Microdiffusion Analysis.*
(22) A. C. Cope, E. Eiganek, L. J. Fleckenstein et M. A. P. Meisenger, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 4651.
(23) D. J. Cram, B. Rickborn, C. A. Kinsburg et P. Haberfiels, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 3678.
(24) R. J. W. Cremlyn, D. L. Garmaise et C. W. Shoppee, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1847.
(25) Croizat, *la Esfera*, 1950, pp. 1-10.
(26) K. C. Das et P. P. Pillay, *J. Sci. Ind. Res.*, 1954, **13** B, 602 et 701.

(27) D. Dickel, R. Lucas, H. B. Mac-Phillamy, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 3154.
(28) P. Dogson et R. D. Haworth, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 67.
(29) C. Ernst, El Guachamaca, *Tomado de la Esposicion Nacional de Venezuela*, Caracas, 1883, pp. 468-479.
(30) W. Eschweiler, *Ber.*, 1905, **38**, 880.
(31) H. Favre, R. D. Haworth, L. MacKenna, R. G. Powell et G. H. Whitfield, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1115.
(32) L. Fieser et M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrène*, Reinhold, New-York, 1947, p. 642.
(33) L. Fieser et M. Fieser, *Steroïds*, Reinhold, 1959.
(34) K. Fujii et T. Matsukawa, *J. pharm. Soc. Japan*, 1936, **56**, 642.
(35) R. Goutarel, *Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées*, sous presse.
(36) R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 769.
(37) R. Goutarel, *Tetrahedron Letters*, 1961, vol. **14**, 126-127.
(38) R. D. Haworth, L. H. C. Luntz et J. MacKenna, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 986.
(39) R. D. Haworth, L. H. C. Lunts et J. MacKenna, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 3749.
(40) R. D. Haworth, J. MacKenna et R. G. Powell, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1110.
(41) R. D. Haworth, J. MacKenna et G. H. Whitfield, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 1102,
(42) R. D. Haworth et M. Michael, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 4973.
(43) T. A. Henry, *The Plants Alkaloïds*, J. A. Churchill Ltd., London, 1949.
(44) W. R. Hertler et E. J. Corey, *J. org. Chem.*, 1958, **23**, 1221.
(45) L. M. Jackmann, Applications of N.M.R. Spectroscopy, *Pergamon Press*, 1959, p. 124.
(46) M.-M. Janot, A. Cave et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 896.
(47) M.-M. Janot, A. Cave et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 559.
(48) M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 3076.
(49) M.-M. Janot et Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **248**, 982.
(50) M.-M. Janot, Q. Khong-Huu et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250**, 2445.
(51) M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 1326-1328.
(52) M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, M. Truong-Ho et R. Goutarel, *sous presse*.
(53) M.-M. Janot, Q. Khuong-Huu, A. Yassi et R. Goutarel, *sous presse*.
(54) M.-M. Janot, F. Lainé, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 111.
(55) M.-M. Janot, F. Lainé et R. Goutarel, *Ann. pharm. fr.*, 1960, **18**, 673.
(56) M.-M. Janot, F. Lainé et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 648.
(57) M.-M. Janot, P. Longevialle et R. Goutarel, *sous presse*.
(58) M. M. Janot, X. Monseur, C. Conreur et R. Goutarel, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 285.
(59) P. L. Julian, A. Magnani, E. W. Meyer et W. Cole, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 1834.
(60) B. Kamber, G. Cainelli, D. Arigoni et O. Jeger, *Helv. chem. Acta.*, 1960, **43**, 347.
(60 *bis*) P. Karrer, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 99.
(61) G. W. Kenner, et M. A. Murray, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 406.
(62) Q. Khuong-Huu, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1960.
(63) L. Labler, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, **26**, 724.
(64) L. Labler, V. Cerny et F. Sorm, *Chem. Ind.*, 1955, p. 1119.
(65) L. Labler, V. Cerny et F. Sorm, *Chem. Listy*, 1954, **48**, 1058.
(66) L. Labler, V. Cerny et F. Sorm, *Chem. Listy*, 1957, **51**, 2344.
(67) L. Labler, V. Cerny et F. Sorm, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1955, **20**, 1484.

(68) L. Labler et F. Sorm, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1959, **24**, 2975.
(69) J. Le Men, *Bull. Soc. chim.*, 1960, p. 860.
(70) Levene et J. Rothera, *J. biol. Chem.*, 1936, **115**, 415.
(71) J. MacKenna, *Quart. Rev.*, 1953, **7**, 231.
(72) N. L. Mac Niven et Read, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 153.
(73) R. H. F. Manske et H. L. Holmes, *The Alkaloïds*, *Academic press*, 1953, vol. **3**; 1960, vol. **7**.
(74) J. Miller et A. J. Parker, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 117.
(75) N. Neuss et Gorman, Communication particulière.
(76) R. Paris, *Bull. Sci. Pharm.*, 1938, **45**, 543.
(77) R. Paris, *Bull. Sci. Pharm.*, 1942, **49**, 33.
(78) L. Planchon, Plantes fournies à la matière médicale par la famille des Apocynacées, Montpellier, 1894.
(79) M. Pichon, *Bull. Jard. Bot.* État Bruxelles, 1952, **22**, 115.
(80) M. Pichon, *Bull. Soc. Bot.*, France, 1947, **94**, 31.
(81) J. H. Pierce, C. W. Shoppee et G. H. R. Summers, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 690.
(82) A. Quevauvillier et F. Lainé, *Ann. pharm. fr.*, 1960, **18**, 678.
(83) R. F. Raffauf, E. Macko et O. Ribeiro, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1960, **2**, 239.
(84) F. Ramirez et S. Stafiej, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 133.
(85) H. Rostock et Seebeck, *Helv. chem. Acta*, 1958, **41**, 11.
(86) A. C. Roy et B. J. Mukerjii, *Sci. Ind. Res. India*, 1958, **17** A, 158.
(87) L. Rucizska, P. Meister et V. Prelog, *Helv. chem. Acta.*, 1947, **30**, 687.
(88) H. Ruschig, W. Fristch, J. Schmidt-Thome et W. Haede, *Ber.*, 1955, **88**, 883.
(89) Ch. Sachs, *Arch. Anat. Physiol. Lpz.*, 1877, p. 91-93.
(90) J. Schiffer, *Dtsch. med. Wschr.*, 1882, **8**, 387.
(91) S. Siddiqui, *J. Ind. Chem. Soc.*, 1934, **11**, 387.
(92) S. Siddiqui, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, 1936, **2** A, 426.
(93) F. Sorm, L. Labler et V. Cerny, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1953, **18**, 551.
(94) E. Stahl, *Chem. Ztg.*, 1958, **82**, 323-329.
(95) R. Tschesche et A. C. Roy, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 1288.
(96) R. Tschesche et K. Wienz, *Chem. Ber.*, 1958, **91**, 1504.
(97) S. Vera, E. Szabo et J. Ibanez, *Bull. Soc. Biol.*, Santiago Chili, 1953, **10**, 19.
(98) J. Von Braun, *Ber.*, 1900, **33**, 1438 et 2730.
(99) C. Wehmer, *Die Planzenstoffe*, Iena, 1929.
(100) A. Windaus et J. Adamla, *Ber.*, 1911, **44**, 3051.
(101) E. Woodson, *Ann. Mo. Bot. Gdn.*, 1935, **22**, 153-306.
(102) R. F. Zurcher, *Helv. chem. Acta.*, 1961, **44**, 1380.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 11

A. Partie théorique 14

I. Généralités botaniques et historiques sur le genre Malouetia 14

II. Extraction des alcaloïdes des différentes parties étudiées du Malouetia bequaertiana 19

III. Généralités sur les alcaloïdes stéroïdes des Apocynacées 23

IV. Étude des alcaloïdes extraits du Malouetia bequaertiana 28

1) Structure et synthèse partielle de la malouétine 28

2) Synthèse partielle des 3 stéréoisomères de la malouétine dans la série du 5α-prégnane 33

3) Étude des spectres de résonance magnétique nucléaire de quelques stéroïdes aminés 40

4) Structure de la malouphylline 43

5) Notes sur la malouphyllamine 62

B. Partie expérimentale 67

C. Conclusion 109

D. Bibliographie 111

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Extraction des alcaloïdes du Malouetia bequaertiana E. Woodson.

Partie théorique : Tableau I 19
— II 20
— III 20
— IV 21

Partie expérimentale : Tableau A 68
— B 70
— C 71
— D 72
— E 72
— F 73
— G 74
— H 75
— J 75
— K 76

Tableau récapitulatif des alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées.

Tableau V 25-27

Dégradation et synthèse de la malouétine.

Tableau VI 31
Fig. I 29
Fig II 29
Fig. III 30
Fig. IV 30

Synthèse du bis-triméthylammonium-3β-20β prégnane-5α.

TABLEAU VII 34

Synthèse des bis-triméthylammonium-3α-20α et 3α-20β prégnane-5α à partir de la funtumine.

Tableau VIII 35

Synthèse du bis-diméthylamino-3α-20β prégnane-5α à partir de la funtumidine.

Tableau IX 38

Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire de quelques stéroïdes aminés.

Tableau X 40
Fig. 5 41
Fig. 6 41
Fig. 7 42
Fig. 8 42

Détermination de la structure de la malouphylline.

Tableau XI 48
— XII 50
— XIII 51
Fig. 9 43
— 10 43
— 11 44
— 12 44
— 13 44
— 14 45
— 15 45
— 16 45

Passage du malouphyllinol au système conanine.

Tableau XIV 52
— XV 53
Fig. 22 60

Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire de la malouphylline et du malouphyllinol.

TABLEAU XVI 61
Fig. 17 55
— 18 56
— 19 57
— 20 57
— 21 59

Détermination de la structure de la malouphyllamine.

TABLEAU XVII 63
Fig. 23 61
— 24 62
— 25 63
— 26 64
— 27 65
— 28 66
— 29 66

Tableau récapitulatif des alcaloïdes isolés du Maloutia bequaertiana.

Tableau XVIII 110

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Conformation « twist » ou « croisée » du cyclohexane.

— —

Vu et approuvé :
Paris, le 3 décembre 1962,
Le Doyen de la Faculté des Sciences
M. ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

IMPRIMÉ PAR L'IMPRIMERIE DURAND, A CHARTRES (E.-ET-L.), FRANCE
Dépôt légal : n° 3927. — 1er trim. 1963.